Aus der Klinik für Tiergeburtshilfe und Klauentierkrankheiten
der Veterinärmedizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin
(Direktor: Prof. Dr. H. J. Heidrich)
und dem Max-Planck-Institut für Tierzucht und Tierernährung
Mariensee/Trenthorst
(Direktor: Prof. Dr. Dr. h. c. M. Witt)

DIE BEHANDLUNG NEUGEBORENER FERKEL MIT DEM DEPOT-GESTAGEN CHLORMADINON UND DIE EINWIRKUNG AUF DIE FOLLIKELENTWICKLUNG IM SCHWEINEOVAR

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Veterinärmedizin
an der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Raimund Radermacher
Tierarzt aus Berlin

Berlin 1966

Journal Nr.: 558

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535704_0046

Aus der Klinik für Tiergeburtshilfe und Klauentierkrankheiten
der Veterinärmedizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin
(Direktor: Prof. Dr. H.J. Heidrich)

und dem Max-Planck-Institut für Tierzucht und Tierernährung
Mariensee / Trenthorst
(Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. M. Witt)

DIE BEHANDLUNG NEUGEBORENER FERKEL MIT DEM DEPOT-GESTAGEN CHLORMADINON UND DIE EINWIRKUNG AUF DIE FOLLIKELENTWICKLUNG IM SCHWEINEOVAR

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Veterinärmedizin
an der Freien Universität Berlin

Vorgelegt von
RAIMUND RADERMACHER
Tierarzt aus Berlin

Berlin 1966
Journal Nr.: 538

Gedruckt mit Genehmigung der Veterinärmedizinischen
Fakultät der Freien Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. J. BOCH
Referent: Prof. Dr. H.J. HEIDRICH
Korreferent: Prof. Dr. K. BRONSCH

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN

Tag der mündlichen Prüfung: 12. 7. 1966

INHALTSÜBERSICHT

Seite

A. Einleitung 3

B. Literaturübersicht

1. Gestagene und ihre Wirkungsweise 4
2. Anwendung von Gestagenen bei Haustieren 7
3. Reaktionen des praepuberalen Säugerovars auf die Behandlung mit Steroidhormonen 10
4. Entwicklungsprozesse im Ovar bis zur Geschlechtsreife 14

C. Eigene Untersuchungen

I. Material und Methodik 20

II. Chlormadinon (CAP)- Behandlungen von 10 Tage alten Ferkeln und die Auswirkung auf den Eintritt der Geschlechtsreife bei Schlachtschweinen im Gewicht von 110 kg 23

III. Makroskopische Untersuchungen der Ovarien CAP-behandelter Ferkel im Laufe der praepuberalen Entwicklung 26

IV. Mikroskopische Untersuchungen über den Einfluß postnataler CAP - Behandlungen auf die Prozesse der Follikelentwicklung 33

1. Die normalen Reifungsprozesse im Schweineovar von der Geburt bis zum Auftreten von Bläschenfollikeln 33
2. Die Follikelentwicklung in den Ovarien 10 Wochen alter Schweine nach postnataler CAP - Behandlung 36

Seite

3. Die Follikelentwicklung in den Ovarien 15 Wochen alter Schweine nach postnataler CAP - Behandlung 43

4. Die Auswirkungen einer postnatalen CAP - Behandlung auf die Eifollikel im Ovar geschlechtsreifer Tiere 51

V. Die Anwendung von Chlormadinon bei weiblichen Schlachtschweinen kurz vor Eintritt der Geschlechtsreife 53

D. Diskussion der Ergebnisse 60

E. Zusammenfassung 66

Literaturverzeichnis 68

A. EINLEITUNG

Die genaue Kenntnis über die hormonphysiologischen Regulationen von Fortpflanzungsprozessen bei Säugetieren eröffnet vielseitige Möglichkeiten einer willkürlichen Steuerung. Für die Wirtschaftlichkeit der Haustierhaltung gewinnen derartige Vorstellungen immer mehr an Bedeutung. Die Gruppe der Gestagene, Steroide mit Progesteron-Wirkung, haben dabei besonders wichtige Anwendungsgebiete erschlossen. So läßt sich deren konzeptionsverhütende Wirkung auch bei Haustieren anwenden, indem man damit die Gonadotropinsekretion der Hypophyse blockiert. Gestagene können sich aber auch gegenteilig auswirken, denn nach Abschluß einer Hemmungsphase setzt die Regeneration gewöhnlich mit gesteigerten hormonphysiologischen Prozessen ein, ein Vorgang, der als "Rebound-Phänomen" bezeichnet wird. Diese Doppelwirkung der Gestagene wird bei den Verfahren zur Zyklussynchronisation genutzt. Auch bei verschiedenen Arten von Sterilität prüft man neuerdings die Brauchbarkeit gestagener Substanzen.

Im Max-Planck-Institut für Tierzucht und Tierernährung Mariensee wurden in mehreren experimentellen Arbeiten die Wirkungen von Depot-Gestagenen, Steroiden mit lang anhaltendem Hormoneffekt, auf die Fortpflanzung männlicher und weiblicher Haustiere untersucht. Durch Behandlungen von jungen Bullen und Ebern mit dem Norethisteronoenanthat gelang es, Sexualverhalten und Tätigkeit des testosteronproduzierenden Hodenzwischengewebes nachdrücklich zu hemmen (JÖCHLE und SCHILLING, 1965, HÜTTENRAUCH, 1966). Bei jungen weiblichen Mastschweinen konnte mit dieser Substanz der Eintritt der Geschlechtsreife um 2-3 Monate verzögert werden, was sich vorteilhaft auf die Mastleistungen auswirkte (RÖSTEL, JÖCHLE und SCHILLING, 1964). In einem Testversuch, in dem bereits neugeborene Ferkel mit diesem Depotgestagen injiziert wurden, sind pathologische Umbildungen an den Graaf'schen Follikeln beobachtet

worden, woraus die Möglichkeit einer gestagenbedingten Dauersterilität abgeleitet wurde (SCHILLING, 1966). Diese Frage erschien so bedeutsam, daß sie in einer ausführlichen Untersuchung nachgeprüft werden sollte.

Die Problemstellung dieser Arbeit bestand darin, den Einfluß einer frühzeitigen Gestagenbehandlung, d.h. bei Ferkeln kurz nach der Geburt, auf die praepuberale Entwicklung des Schweineovars zu untersuchen. Dabei mußten besonders die Prozesse der Follikelentwicklung studiert werden. Als Depotgestagen wurde das Chlormadinon (CAP) benutzt, dem eine sehr starke gestagene Wirkung nachgesagt wird und das in Depotform angefertigt vorlag. Für Haustiere bestanden aber bislang noch keine Angaben über Dosierung und Wirkung. Ergänzende Vergleichsuntersuchungen mit dem früher verwendeten Norethisteron waren auch aus diesem Grunde nötig.

Diese Untersuchungen berühren auch wichtige fortpflanzungstheoretische Probleme. Erstmals wird hier an größeren Säugetieren nachgeprüft, wie sich hohe Gestagendosen auf Ovarien auswirken, in denen die Prozesse der Eibildung und Follikelentwicklung noch nicht abgeschlossen sind. Das Schwein besitzt zum Zeitpunkt der Geburt noch ein relativ unentwickeltes Ovar. Die bisher wenig bekannten Wechselbeziehungen zwischen Hypophysentätigkeit und postnatalen Reifungsprozessen im Ovar können durch diese Untersuchung weiter aufgeklärt werden.

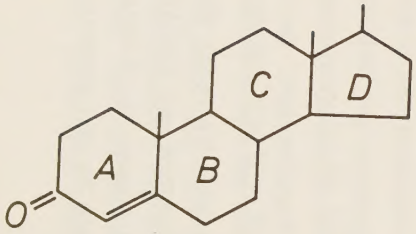
B. LITERATURÜBERSICHT

1. Gestagene und ihre Wirkung

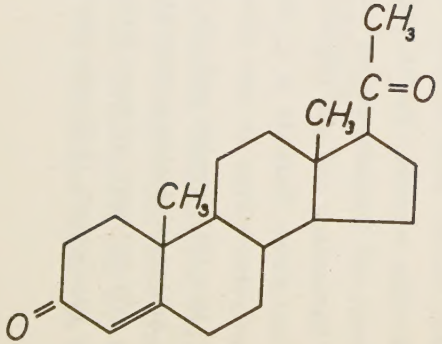
In jüngster Zeit sind mehrere zusammenfassende Abhandlungen über die Wirkungsweise der Gestagene erschienen (NOWAKOWSKI, 1960, JACKSON 1963, PINCUS 1965). Nur zur allgemeinen Orientierung soll hier eine kurze Darstellung gegeben werden. Bei den Gestagenen handelt es sich

um hormonal wirksame Substanzen mit progesteronähnlicher Wirkung. Sie sind chemisch mit dem Progesteron eng verwandt. Dieses Hormon wurde erstmals von CORNER und ALLEN (1928) in den Zellen des Gelbkörpers nachgewiesen. Progesteron ist das Schwangerschaftshormon, weil es in der Gebärmutter die Voraussetzung für die Einnistung des befruchteten Eies schafft und dann zunächst die ungestörte Entwicklung des Embryos steuert. In dieser Phase unterdrückt das Progesteron auch weitere Follikelreifungsprozesse auf den Ovarien, und Ovulationen finden nicht statt. 1934 stellten BUTENANDT und Mitarbeiter die Hormonsubstanz in Reinform dar und bestimmten ihre Steroidstruktur.

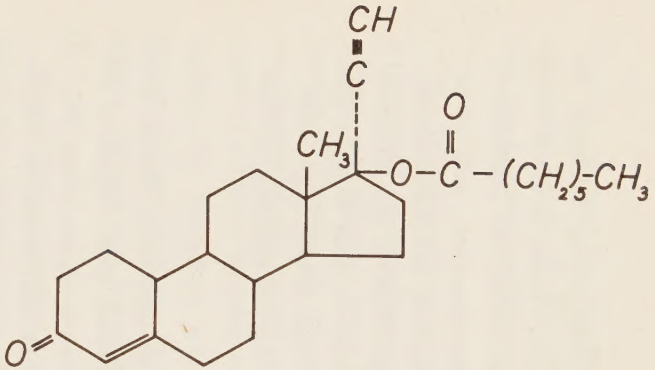
Inzwischen hat man eine Reihe von Substanzen entwickelt, die in ihrer chemischen Struktur dem Progesteron nahe verwandt sind, dieses in seiner Wirkung aber meist um ein Vielfaches übertreffen können (siehe Fig. 1-4). Für die vorliegende Arbeit sind die Verteter der 19-Nortestosteron Verbindungen wichtig, zu denen das 17α-Äthinyl-19-Nortestosteron (Norethisteron) gehört, sowie die Gruppe der 17α-Acetoxyprogesteron-Verbindungen. Zu Letztgenannten gehören die bei den Haustieren häufig verwendeten beiden Substanzen, das Methyl-17α-acetoxyprogesteron (MAP, Provera) und das 6-Chloro-Δ6-17α-acetoxyprogesteron (CAP, Chlormadinon). Es ließ sich zeigen, daß die gestagene Wirkung des 17α-Acetoxyprogesterons durch Einfügen von Methyl- oder Halogenradikalen in C_1-Stellung noch gesteigert werden konnte. Noch stärkere Wirkungen wurden bei Substitution in der 6 -Stellung erreicht. KINCL (1961) prüfte die Wirksamkeit von 6-Substitutionen und Doppelbindungen von 17α-Acetoxyprogesteron am Endometrium des Kaninchens und gab folgende Reihenfolge in der Wirkungsintensität verschiedener Radikale in C_6-Stellung an: Chlor⟩ Fluor⟩ Methyl. Bei den 6-Derivaten stellte er eine höhere Wirkung fest als bei den 1-Verbindungen. Das CAP erwies sich als der wirkungsintensivste Vertreter dieser 17α-Acetoxyprogesteron-Derivate. Es hat nach BRENNAN und KRAAY (1963) eine 100-250 mal stärkere Wirkung als das Progesteron. Im Vergleich zum 17α-Äthinyl-19-Nortestosteron soll es sich als 35 mal wirksamer er-



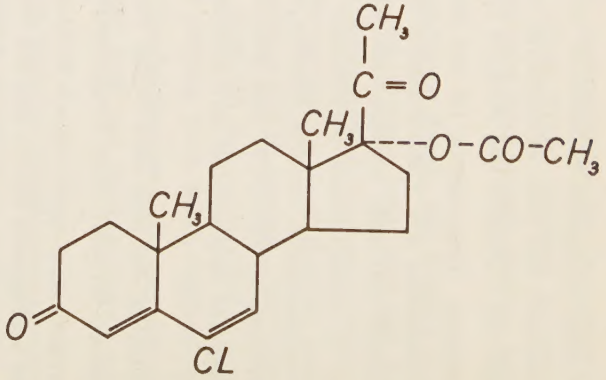
Figur 1: STEROIDGERÜST



Figur 2: PROGESTERON



Figur 3: 17-∝-ÄTHINYL-19-NORTESTOSTERON-OENANTHAT



Figur 4: 6-CHLOR-6-DEHYDRO-17-∝-ACETOXYPROGESTERON

wiesen haben (KINCL und DORFMAN, 1963).

Die hormonale Aktivität der Gestagene, die oft noch androgene und oestrogene Nebenwirkungen haben können, wird nach bestimmten Testmethoden geprüft (JACKSON, 1963), die gestagene Wirkung nach Methoden von CLAUBERG, MC GINTY und HOOKER und FORBES am Endometrium, der oestrogene Effekt nach RUBEN, ALLEN und DOISY am Vaginalepithel, der androgene Einfluß am Kapaunenkamm, sowie duch den Levator Ani-Test und dem Samenblasentest nach HERSCHBERGER.

Die hormonphysiologische Wirkungsweise der Gestagene wird so gedeutet, daß sie auf das hypothalamische Sexualzentrum hemmend einwirken sollen. Sie blockieren dort die Neurosekretbildung, wodurch die Ausschüttung gonadotroper Hormone aus der Hypophyse teilweise oder ganz eingeschränkt wird. Dabei wird vermutlich das für das praeovulatorische Wachstum der Graaf´schen Follikel und für die Ovulation erforderliche Luteinisierungshormon (LH) stärker gehemmt als das Follikelreifungshormon (FSH). Ob außer dieser indirekten Hemmwirkung der Ovartätigkeit auch eine direkte Wirkung auf die Ovarien vorhanden ist, wurde verschiedentlich diskutiert (MATSUMOTO et al. 1960, HALLER 1965). KINCL (1963) wies jedoch an geschlechtsreifen Kaninchen die zentrale Hemmwirkung von CAP und anderen Gestagenen nach. In vielen Untersuchungen sind ebenfalls Beweise für den hypothalamisch hypophysären Ansatzpunkt der Gestagene vorgebracht worden (siehe PINCUS 1965).

2. Anwendung von Gestagenen bei Haustieren

Bei der Anwendung von Gestagenen in der Haustierzucht nutzt man nicht nur die ovulationshemmende Wirkung dieser Stoffe aus, sondern auch ihre sogenannte Reboundwirkung, die im allgemeinen nach der Phase der Fortpflanzungshemmung einsetzt und die hormonphysiologischen Prozesse aktiviert. Eine übersichtliche Zusammenstellung über den Anwen-

dungsbereich von Gestagenen bei Haustieren gab JÖCHLE (1964). Daraus geht hervor, daß Gestagene nicht nur bei weiblichen, sondern auch bei männlichen Haustieren angewendet werden können. JÖCHLE und SCHILLING (1965) berichteten über erste Untersuchungen an Ebern, wo es mit dem Depot-Gestagen NTÖ gelang, die Libido zu unterdrücken und bei den Schlachttieren den Geschlechtsgeruch weitgehend zu beseitigen. Bei Jungbullen wurde mit der gleichen Substanz die Sexualaktivität der in Herden gehaltenen Bullen herabgesetzt, was sich in besseren Zunahmen auswirkte. Eine methodische Untersuchung über die Wirkung des CAP auf das Sexualverhalten, Ejakulat und Keimdrüsentätigkeit von Jungbullen hat jüngst HÜTTENRAUCH (1966) vorgenommen.

Aus dem Anwendungsbereich der Gestagene bei weiblichen Haustieren sind die Versuche zur Zyklussynchronisation zunächst wirtschaftlich am bedeutungsvollsten. Bei diesem Verfahren nutzt man die zeitbegrenzte blockierende Wirkung des Progesterons oder verschiedener Gestagene aus. Nach Absetzen einer verschieden langen Gestagentherapie und Aufhören der Hemmwirkung setzen dann reboundabhängige Regenerationsprozesse ein, die in kurzer Zeit die Brunst und Ovulation auslösen. Über das Problem der Zyklussynchronisation beim Rind berichtete zusammenfassend LAMOND (1964). Neuste Versuchsergebnisse haben kürzlich ZIMBELMAN und SMITH (1966), sowie HANSEL (1966), für das Rind und ROBINSON (1966) für das Schaf vorgelegt. Beim Schwein wurde mit dem NTÖ versucht, den Zyklus zu synchronisieren (JÖCHLE et al. 1964). Neuerdings wurden auch Provera (MAP) und Chlormadinon (CAP) eingesetzt. Zur Zeit lassen sich die Versuchsergebnisse beim Schwein aber noch nicht abschließend zusammenfassen.

Ein zweites, wichtiges Anwendungsgebiet kann vermutlich die Anwendung von Gestagenen in der Sterilitätsbekämpfung weiblicher Haustiere werden. Es wurde bereits über gute Erfolge bei der Behandlung von Ovardysfunktionen berichtet. MERKT (1965) setzte das NTÖ bei der Behand-

lung azyklischer Stuten ein. Auch bei zystöser Entartung der Ovarien haben sich Behandlungen mit NTÖ als erfolgreich erwiesen.

Die im Humanbereich praktizierte Anwendung von Gestagenen als Antikonzeptionsmittel wird neuerdings auch in zunehmendem Maße bei Haustieren praktiziert. Eine Hemmung der Fortpflanzungstätigkeit weiblicher Haustiere hat nicht nur für Kleintiere, wie Hund und Katze Bedeutung (JÖCHLE und RÜSSE 1963). Gerade vom wirtschaftlichen Standpunkt her ist dieses Verfahren auch für das Rind und das Schwein von Interesse. Bei Fleischrindern oder Ammenkühen können z. B. Brunsten die Wirtschaftlichkeit der Kuhhaltung stören, wie SMIDT (mdl. Mitt.) feststellte.

Der Einfluß und die Bedeutung von Gestagenen für die Unterdrückung von Rauschen bei Mastschweinen und die Verzögerung der Geschlechtsreife bis nach Beendigung der Mastzeit wurden im Max-Planck-Institut für Tierzucht und Tierernährung in Mariensee untersucht (RÖSTEL, JÖCHLE und SCHILLING 1964, RÖSTEL 1964, JÖCHLE und SCHILLING 1965). In einer ausführlichen Studie hat RÖSTEL (1964) den Einfluß von Gestagengaben an weibliche Mastschweine kurz vor Eintritt der Pubertät untersucht. Es wurde das Norethisteron mit Depoteffekt, in öliger Verbindung, verwendet. Bei einmaliger Injektion von 3 mg NTÖ pro kg Körpergewicht in Schweine von 60 bis 75 kg wurde bei allen behandelten Tieren der Eintritt der Geschlechtsreife während der Mastzeit (bis 110 kg) unterdrückt. Selbst die geringere Dosis von 1 mg / kg Körpergewicht war noch wirksam, denn nur eins von 23 behandelten Tieren hatte zum Zeitpunkt der Schlachtung Gelbkörper aufzuweisen. Diese durch NTÖ ausgelöste Verzögerung der Geschlechtsreife war jedoch nur temporär. 3 Tiere, die länger gehalten wurden, zeigten 6 Wochen nach Mastende eine intensive Brunst und konzipierten sofort. Die Substanzwirkung hatte etwa 12-15 Wochen angehalten. Die Untersuchungsbefunde bestätigten, daß der Ansatz der NTÖ-Wirkung in dem Hypophysen-Hypothalamusbereich gesucht werden muß. Verschiedene pathologische Veränderungen auf dem Ovar,

wie Blutfollikel, vorzeitige Ovulation, zystische Vergrößerungen, waren als Auswirkungen gestörter Gonadotropinausschüttung zu deuten. Diese müssen vermutlich mit dem Aufhören der gestagenen Hemmwirkung in kausale Beziehung gesetzt werden.

Diese Untersuchungen brachten aber wirtschaftlich interessante Ergebnisse. Durch die "sexuelle Ruhigstellung" weiblicher Mastschweine wurden bei der Mast in großen Gruppen die mastbehindernden Begleiterscheinungen der Rauschen ausgeschaltet. Die tägliche Gewichtszunahme der weiblichen Schweine war höher, die Mastdauer verkürzt und die behandelten Gruppen konnten früher und in einem einheitlicheren Gewicht zur Schlachtung abgegeben werden. Ausschlaggebend war jedoch, daß alle weiblichen Tiere einer Mastgruppe ruhiggestellt waren. Die günstigen Mastergebnisse wurden dabei nur durch das gehemmte Sexualverhalten und nicht durch eine anabole Wirkung des NTÖ erhalten, denn bei einzeln gehaltenen Schweinen konnten anabole Effekte des NTÖ nicht nachgewiesen werden.

3. Reaktion des praepuberalen Säugerovars auf die Behandlung mit Steroidhormonen

Nach allgemeiner Ansicht soll das Säugerovar post natum auf Sexualhormone nur wenig ansprechen (HISAW 1947, WATZKA 1957, BRAMBELL 1956, FRANCHI, MANDL und ZUCKERMAN 1962, ECKSTEIN 1962). Die Prozesse der Eivermehrung und Primärfollikelbildung verlaufen danach weitgehend autonom. Zufuhr von gonadotropen Hormonen kann diese Entwicklungsvorgänge nicht beschleunigen, ihr teilweiser oder völliger Ausfall, wie z. B. bei der Hypophysektomie, kann den Fortgang der Eireifung grundsätzlich nicht hemmen (PAESI 1949, INGRAM 1953, BURKL und KELLNER 1954). Erst mit dem Auftreten von Tertiärfollikeln mit deutlichem Hohlraum und ausgebildeter Theca interna, sollen die Ovarien auf Hypophysenhormone ansprechen (CASIDA 1935, HISAW 1947).

Die Phase der Reaktionsunempfindlichkeit muß demnach tierartlich verschieden sein. Das weiterentwickelte Ovar des Kalbes kann schon kurz nach der Geburt durch PMS zu Polyovulationen stimuliert werden (MARDEN 1953, AVERY und GRAHAM 1962). Beim Schwein dagegen erzielte CASIDA (1935) erst bei 16 Wochen alten Tieren, d.h. mit dem Erscheinen von Bläschenfollikeln, durch PMS-Injektion Ovulationen und Gelbkörperbildung. Aus verschiedenen Publikationen (SAWYER 1964, PINCUS 1965) geht aber hervor, daß das postnatale, undifferenzierte Ovar hormonphysiologisch nicht völlig reaktionslos ist. Auch das fetale Ovar kann auf direkte Hormoneinflüsse oder auf Veränderungen im mütterlichen Hormonhaushalt mit Beschleunigung oder Hemmung der Eireifungsprozesse antworten (TURNER 1939, STANGE und DRESCHER 1956, AMOROSO 1955 u.a.). So fand TURNER, daß nach Testosteronbehandlung trächtiger Mäuseweibchen die geborenen weiblichen Tiere später keine Corpora lutea bilden konnten, also permanent steril waren.

Für die Problemstellung der vorliegenden Arbeit sind jene Experimente von besonderem Interesse, in denen Steroidhormone unmittelbar nach der Geburt verabreicht wurden. Dadurch konnten in zahlreichen Fällen verschiedene Formen von Sterilität ausgelöst werden. PFEIFFER (1936) transplantierte Hoden neugeborener Ratten in weibliche Wurfgeschwister. Mit Eintritt der Geschlechtsreife kamen diese Tiere in einen Daueröstrus, Ovulationen liefen jedoch nicht ab, wie bei der Kontrolluntersuchung am 100. Lebenstag festgestellt wurde. Permanente Sterilität erhielt auch BARRACLOUGH (1961) durch Verabreichung von Testosteronpropionat an neonate weibliche Ratten und Mäuse. Für das Ergebnis war jedoch der Zeitpunkt der Injektion entscheidend. Bei Behandlungen vor dem 10. Lebenstag blieben alle Tiere steril; Injektionen am 10. Tag bewirkten dagegen nur eine 40%ige Sterilität. Ungestörte Fertilität wurde beobachtet, wenn die Behandlung erst am 20. Tag erfolgte.

BARRACLOUGH's Ergebnisse wurden von SCHUETZ und MEYER (1963) grundsätzlich bestätigt. So verhinderte die Verabreichung von Testosteron-

propionat an 5-, 7- und 9 Tage alte Ratten im Parabioseversuch mit kastrierten Männchen zwischen 26-36 Tagen Ovulationen und Gelbkörperbildung. Auch durch PMS-Injektionen konnten keine Ovulationen erzwungen werden. Testosterongaben an 13 Tage alte Ratten beeinträchtigten dagegen den Eintritt einer normalen Geschlechtsreife nicht.

TAKASUGI und BERN (1962) erhielten Dauersterilität auch bei Verwendung von 17α-Oestradiol an weibliche Ratten kurz nach der Geburt. Auch SHIPLEY und MEYER (1965) fanden nach Östrogenbehandlungen am 5. Tag post natum den Prozentsatz an geschlechtsreifen Tieren und die durchschnittliche Zahl an Gelbkörpern bei 7 Wochen alten Ratten reduziert. Die Reaktion war stark dosisabhängig. KINCL und Mitarbeiter (1965) haben diese Versuche jüngst an Ratten wiederholt. Sie verabreichten verschieden hohe Dosen von Testosteron- und Östrogenpräparaten an 5 Tage alte Ratten und fanden praktisch gleiche Ergebnisse, wie die vorgenannten Untersucher. Schon relativ geringe Testosterondosen konnten bei 7 Wochen alten Tieren den Anteil geschlechtsreifer Tiere deutlich reduzieren; Stilboestrol vermochte die Gelbkörperbildung völlig zu unterdrücken, Ovarien und Uteri waren dann stark atrophisch.

Nach TAKASUGI (1953) soll es nicht nur durch eine Behandlung neugeborener Ratten und Mäuse mit Androgenen und Östrogenen möglich sein, persistierende Sterilität zu erzeugen. Auch Progesteron, Desoxycorticosteron oder Cholesteron sollen gleiche Wirkungen auslösen können. SHIPLEY und MEYER (1962) wie auch KINCL und FOLCH Pi (1963) beobachteten jedoch keine Ovulationshemmung oder Brunstveränderungen nach postnatalen Progesteron- oder Cortisonbehandlungen.

Diese Untersuchungen zeigen also übereinstimmend, daß die Ovarien von Ratten und Mäusen auf Testosteron- und Östrogenpräparate, bis 10 Tage nach der Geburt verabreicht, mit permanenter Sterilität reagieren. Eine überzeugende physiologische Erklärung für dieses Phänomen wurde

noch nicht vorgelegt. PFEIFFER´s Theorie, daß durch männliche Sexualhormone eine Maskulinisierung der noch undifferenzierten Hypophyse erfolge, was sich auf eine persistierende Fehlproduktion von FSH und LH auswirke, wurde verschiedentlich angezweifelt. Man nimmt heute eher an, daß durch eine irreversible Schädigung hypothalamischer Zentren eine Mangelproduktion an LH stattfindet (SAWYER 1964, HANSEL 1964, PINCUS 1965). Auch jene Beobachtungen über abweichendes Paarungsverhalten und fehlende Libido bei postnataler Steroidbehandlung deuten übrigens auf zentralnervöse Beeinflussung hin. BARRACLOUGH (1961), der nach Behandlungen neugeborener Ratten auch stark vergrößerte Nebennieren beobachtete, hält es nicht für ausgeschlossen, daß die Stimulation des Hypophysen-Nebennierensystems jene Sterilität verursachte. Eine direkte Einwirkung der injizierten Hormone auf den Eierstock wird dagegen ganz allgemein verneint (KINCL et al. 1965).

Wie bereits angedeutet, ist schon verschiedentlich untersucht worden, ob auch das Progesteron oder gestagene Substanzen bei frühzeitiger postnataler Verabreichung zu einer Hemmung der Reifungsvorgänge im Ovar und zur Sterilität führen können. In ihrem Experiment prüften KINCL und Mitarbeiter (1963) gleichzeitig mit dem Testosteron und dem Östradiol auch verschiedene 19-Nor-Verbindungen. Sie sahen keine hemmende Wirkung auf den Eintritt der Geschlechtsreife oder die Zahl der Ovulationen. Es wurden aber vorzeitige Vaginalöffnungen beobachtet, was mit einer höheren Östrogenproduktion der Ovarien erklärt wurde.

Recht ähnliche Ergebnisse erhielten SHIPLEY und MEYER (1965). Progesteron und das hochwirksame Provera (MAP), an 5 Tage alte Ratten verabreicht, konnten bei Eintritt der Geschlechtsreife Ovulationen und Gelbkörperbildung nicht unterdrücken. Die Prozesse der Follikelentwicklung wurden vielmehr stimuliert und zwar auch bei relativ hohen Dosen. Erst wenn die gestagenen Hormone wenige Tage vor Eintritt der Pubertät injiziert wurden, dann war, in Abhängigkeit zur Dosis, der Anteil an Tie-

ren mit Gelbkörpern verringert und die Zahl der Gelbkörper reduziert oder völlig unterdrückt. Erwähnenswert ist der Befund, daß die gewöhnlich sterilisierende Wirkung von postnatal verabreichten Östrogenen durch gleichzeitig injiziertes Progesteron völlig kompensiert wurde.

MC CORMACK und MEYER (1965) beobachteten sogar Stimulanswirkungen der Gestagene. So förderten Gestageninjektionen in 21 Tage alte Ratten ganz eindeutig die Anzahl ovulierender Tiere nach einer 2 Tage später erfolgten PMS-Verabreichung. Die Autoren glaubten, daß durch diese kurzzeitige Gestagenbehandlung der Ausstoß von FSH durch die Hypophyse begünstigt worden sei. Allerdings nahm diese Stimulanswirkung merklich ab, wenn Gestagene schon vorher einmal verabreicht worden waren.

Aus dieser Schrifttumsübersicht läßt sich also nicht klar beurteilen, welche Effekte frühzeitige Gestagenbehandlungen tatsächlich bewirken. Problemstellungen, Zeitpunkte der Verabreichung und Untersuchung, Substanzen und Dosierungen waren sehr unterschiedlich. Daß aber auch eine sehr intensive Gestagenbehandlung nicht zu Dauersterilität führen muß, geht aus den Untersuchungen von LOGOTHETOPOULOS und Mitarbeitern (1961) hervor. Diese Untersucher verabreichten an Ratten vom 4. bis 70. bzw. 110. Lebenstag täglich MAP in einer Dosis von 1,5 mg / 100 g Körpergewicht. Zum Zeitpunkt der Untersuchung, am 130. Lebenstag, wurde festgestellt, daß Ovarien, Uterus, Nebennieren, Thymus und Hypophyse stark atrophiert waren. Auch bei vorzeitiger Einstellung der Hormonbehandlung (am 70. Tag) war die Regeneration in den Organgewichten dann nur wenig fortgeschritten. Die Ovarien enthielten weder Bläschenfollikel noch Gelbkörper. Histologisch waren in der Rindenzone nur kleine Follikel mit ein bis zwei Schichten von Granulosazellen nachzuweisen. 50 Tage nach Einstellung der Hormoninjektionen hatte sich die Zahl vielschichtiger Follikel nur wenig vermehrt. Eine 15-tägige Behandlung mit gonadotropen Hormon bewirkte jedoch eine rasche Stimulation der Follikelentwicklung, die schließlich zu Ovulationen und normalen Gelbkörperbildungen führte. Die Ovarfunktionen

waren also nur zeitbegrenzt gehemmt und nicht irreversibel geschädigt.

Die vorläufigen Versuchsergebnisse über die JÖCHLE und SCHILLING (1965) und SCHILLING (1966) bei mehrmaliger Behandlung von Ferkeln mit dem NTÖ berichteten, fanden in bisherigen Untersuchungen noch keine Bestätigung. Von 6 Schweinen, die als Ferkel am 10. Tag mit 10 mg NTÖ behandelt worden waren und mit 40 kg eine zweite NTÖ-Injektion erhielten, hatte kein Tier mit 7 Monaten die Geschlechtsreife erreicht. Zwei von diesen behandelten Schweinen zeigten in allen größeren Bläschenfollikeln bemerkenswerte Atresieerscheinungen in Form einer bandartigen Hyperplasie des Granulosaepithels. Gestagenbehandlungen nach Abschluß der Differenzierungsprozesse bewirkten dagegen eine zeitbegrenzte Blokkierung der Ovulation, ohne daß es zu generellen pathologischen Veränderungen an den Ovarien kam. Nach Abschluß der Hemmungsphase setzten wieder normale Fortpflanzungsprozesse ein (RÖSTEL 1964, RÖSTEL und SCHILLING 1964).

4. Entwicklungsprozesse im Ovar bis zur Geschlechtsreife

a) Allgemeines über die Follikelentwicklung bei Säugetieren

Für eine Beurteilung von Hormonwirkungen auf das praepuberale Ovar müssen die Prozesse der Eibildung und Follikelentwicklung berücksichtigt werden. Nach Angaben der Lehr- und Handbücher (SCHRÖDER 1930, WATZKA 1957, ZUCKERMAN 1962, KRÖLLING und GRAU 1960) verlaufen diese Vorgänge bei allen Säugetieren etwa gleich. Sehr umstritten ist jedoch die Frage einer postnatalen Oogenese im Säugerovar. Mit wenig Worten umrissen, gilt heute wohl allgemein die bereits von WALDEYER (1870) aufgestellte Hypothese, daß bei Mensch und Säugetieren nach der Geburt keine Neubildung von Eizellen mehr stattfindet. ZUCKERMAN und seine Schule (siehe FRANCHI, MANDL, ZUCKERMAN 1962, ECKSTEIN 1962) sowie auch PARKES, (1927) u.a. haben dafür experimentelle Unter-

lagen erarbeitet. Sie konnten nicht feststellen, daß nach der Geburt das Oberflächenepithel als Keimzellenreservoir dient und dort eine Neubildung von Eizellen erfolgt. EVANS und SWEZY (1931) glaubten dagegen an eine postnatale Neubildung von Eielementen; ihre Ansicht fanden neuerdings Unterstützung durch PATZELT (1955) und seine Mitarbeiter BURKL und KELLER (1954, 1955). Letztere sahen bei Hund, Fuchs und Ratte auch im geschlechtsreifen Alter noch ovogenetische Proliferation aus dem Keimepithel. Daß bei hypophysektomierten Tieren der zu beobachtende höhere Anteil an Follikeln durch laufende Neubildung entstand, wird von ZUCKERMAN abgelehnt und mit einer erniedrigten und verzögerten Atresierate der Primärfollikel erklärt (FRANCHI et al. 1962). WATZKA (1957) lehnt eine postnatale Neubildung von Follikeln aus dem Oberflächenepithel ebenfalls ab. Er läßt aber durchaus die Möglichkeit offen, "daß die Eizellen eine Markierung dadurch erfahren, daß sie zeitweise in einen schwer erkennbaren Zustand übergehen können, wie dies auch bei den Urgeschlechtszellen vorübergehend der Fall ist". So beobachteten z. B. WATZKA beim Hermelin, PATZELT beim Fuchs und HAMMOND (1944) beim Pferd, daß in der fortpflanzungsfreien Zeit Primärfollikel völlig fehlten. Dieses Problem bedarf demnach noch weiterer wissenschaftlicher Untersuchungen.

Die normalen postnatalen Entwicklungsprozesse sind durch Umbildungs- und Reifungsvorgänge der Follikel gekennzeichnet. Aus den wenig differenzierten Oogonien entwickeln sich Oozyten, wobei der Kern sich stark vergrößert; er wird durchscheinend und erhält ein zartes Chromatingerüst; ein stark gefärbtes Kernkörperchen ist immer sichtbar. Diese Oozyten werden schließlich von einer einfachen Epithelschicht aus Stromazellen umkleidet und bilden so den Primärfollikel. Die umhüllenden Epithelzellen können sehr flach oder auch kubisch sein. SIMKINS (1932) unterschied danach Primordialfollikel (flaches oder unvollständiges Epithel) und Primärfollikel (kubisches Epithel). Von den meisten Untersuchern werden diese Begriffe aber als Synonyme gebraucht.

Die Primärfollikel werden als typische Ruheform der Follikel angesehen. Sie sollen bis zum Ende der Geschlechtsreife in den Ovarien vorkommen. Aus ihnen bilden sich Sekundär- und Tertiärfollikel in zyklischer Folge. Die postnatale Follikelentwicklung ist durch bestimmte Reifungsphasen gekennzeichnet. Ein großer Teil an Primärfollikeln ist dem Prozess der Atresie unterworfen. Andere entwickeln sich durch eine Schichtenvermehrung ihrer Epithelzellen zu Sekundärfollikeln. Eine Thecaschicht fehlt diesem Follikeltyp. In geschlechtsreifen Ovarien werden Sekundärfollikel seltener gesehen, weil die Umbildung zum nächsten Follikeltyp, dem Tertiärfollikel, relativ schnell verlaufen soll.

Tertiärfollikel sind nach WATZKA durch das Vorhandensein von Liquor und durch eine Zona pellucida um das Ei charakterisiert. Bei kleinen Follikeln erscheint der Liquor zunächst in Form kleinerer Bläschen, sogenannter CALL-EXNER´scher Körperchen. Mit dem Größerwerden der Follikel wird das Ei exzentrisch verlagert, das Ei kommt dabei auf einem Eihügel, dem Cumulus oviger sive cumulus oophorus zu liegen. Die Granulosaepithelzellen ordnen sich zu einer peripheren, mehrreihigen Schicht an. Von außen bildet sich eine umhüllende Thecazone, die sich schließlich in eine Theca interna und eine bindegewebig durchwachsene Theca externa unterteilt. Große Bläschenfollikel bezeichnet man als Graaf´sche Follikel.

b. Die postnatalen Follikelreifungsprozesse im Schweineovar

Die postnatalen Prozesse der Follikelreifung im Ovar des Schweines wurden von CASIDA (1935), WETLI (1942) und HADEK und GETTY (1959) untersucht. Übereinstimmend fanden alle Autoren, daß zum Zeitpunkt der Geburt die Follikelneubildung keineswegs abgeschlossen ist. Das neonate Ovar des Schweines besitzt noch weitgehend "fetalen" Aufbau. Für das Schwein hat kürzlich MAULÉON (1961) den Verlauf der Oogenese studiert. Danach erfolgte die sexuelle Differenzierung der Gonaden zwischen dem

31. - 32. Tag der Embryonalentwicklung. Mit dem 48. Tag sollen meiotische Prophasefiguren auftreten, erste Primärfollikel zwischen dem 62.-64. Tag gesehen werden. Der Prozess der Primärfollikelbildung sei mit dem Zeitpunkt der Geburt noch nicht abgeschlossen, sondern soll bis zum 15. Tag post natum anhalten. JUNG (1937) verlegt die sexuelle Differenzierung der Keimdrüsen auf den 35.-39. Tag und das Erscheinen der ersten Primordialfollikel auf den 56.-62. Tag. Auch er sah noch intensive Neubildungen von Primärfollikeln zum Zeitpunkt der Geburt.

Stadien der Follikelneubildungen beherrschen also das histologische Bild neonater Ovarien beim Schwein. Oogonien mit Anzeichen intensiver Teilung liegen nach WETLI entweder einzeln, eingekeilt ins Oberflächenepithel, oder in Form von Nestern unmittelbar darunter. Oogonien gehen danach also aus dieser Epithelschicht hervor. Unmittelbar unter dieser "oogonienreichen Proliferationszone" sah WETLI eine "Eiballenzone" ausgebildet, in der Eizellen meist gruppenweise gelagert waren. Für WETLI's Bezeichnung "Oogoniennester und Eiballen" verwenden CASIDA die Begriffe "Einester und Eischläuche" und HADEK und GETTY die Bezeichnung "Keimepithelinseln". Die letztgenannten Autoren beschrieben auch "multinuclear ova" und "polyovular follicles", Ansammlungen von Oogonien und Oozyten. Auch diese Bildungen, auf deren genaue ontogenetische Beziehung zur Follikelbildung nicht näher eingegangen wird, müssen aber wohl als Proliferationsstadien der Follikelentwicklung angesehen werden. Sie waren nur bis zur 5. Woche nach der Geburt nachweisbar. CASIDA fand die letzten Einester in Ovarien 4 Wochen alter Ferkel; WETLI beschrieb letzte Eiballen in 8 Wochen alten Ovarien.

Die postnatale Entwicklung im Schweineovar ist gekennzeichnet durch bestimmte Phasen des Follikelwachstums. HADEK und GETTY unterteilten den Zeitraum bis zum Eintritt der Geschlechtsreife in zwei Abschnitte. Die frühe praepuberale Ovarperiode reicht danach von der Geburt bis zur 8. Woche. Während dieser Zeit findet die Umbildung von Primär- in Sekundärfollikel und vielschichtige Follikel ohne echte Liquorbildung statt.

Die anschließende Periode soll vom 3. -7. Monat nach der Geburt andauern und ist durch das Auftreten von Bläschenfollikeln charakterisiert.

In Anlehnung an CASIDA unterteilte WETLI die postnatale Ovarentwicklung in die folgenden 3 Perioden:

a) die Periode der Primärfollikel (vom 1.-14. Lebenstag)
b) Die Periode der Sekundärfollikel (von 3.-7. Woche)
c) die Periode der Tertiärfollikel (7. Woche bis zur Geschlechtsreife)

Periode der Primärfollikel: In dieser Phase sind die histologischen Unterschiede zum neonaten Ovar noch gering. Die vorstehend beschriebenen Proliferationsstadien werden zunehmend seltener; die nestartige Gruppierung von Oozyten hat abgenommen. Stromazellen haben die Oozyten voneinander isoliert und zu den typischen Primärfollikeln umgebildet. Fast die gesamte Rindenbreite wird von mehr oder weniger diffus verteilten Primärfollikeln angefüllt.

Periode der Sekundärfollikel: Die nächste Entwicklungsphase ist durch eine massenweise Umbildung von Primärfollikeln zu Sekundärfollikeln gekennzeichnet. Diese Periode dauert nach WETLI von der 3.-7. Lebenswoche. Er beobachtete die ersten Sekundärfollikel mit 16 Tagen, MAULÉON mit 20 Tagen nach der Geburt. HADEK und GETTY wollen einzelne Sekundärfollikel schon zum Zeitpunkt der Geburt gefunden haben. CASIDA beschrieb dagegen das Vorkommen erster Sekundärfollikel erst bei 49 Tage alten Schweinen, also am Ende der von WETLI angegebenen Periode. Zur 3. Woche hat WETLI im peripheren Rindenbereich noch Oogonienteilungen gesehen, und auch viele Eiballen waren nachweisbar. Die Isolation von Primärfollikeln nahm immer mehr zu, und die in Marknähe sich bildenden Sekundärfollikel haben zu einer Verbreiterung der Rindenschicht geführt. Atresierende Follikel wurden in dieser Periode häufig gefunden. Schwer verständlich ist WETLI's Ansicht, daß zwischen der 5. und 6. Woche ein "neuer Schub" oberflächlich gelegener Eiballen erfolgte, während die Sekundärfollikel zahlenmäßig abgenommen hätten. Hier haben sich vermutlich rassische oder individuelle Besonderheiten ausgewirkt.

Tertiärfollikel konnte WETLI in dieser Zeit nicht finden.

Periode der Tertiärfollikel: WETLI verlegt diese Phase der Follikelentwicklung auf die Zeit der 7. Woche bis zur Geschlechtsreife, erste Tertiärfollikel traten in der 8. Lebenswoche auf. HADEK und GETTY sahen die ersten Bläschenfollikel bereits in der 5. Lebenswoche. MAULÉON und CASIDA beobachteten erste Tertiärfollikel erst zwischen der 10.-11. bzw. 11.-14. Woche. Am Beginn dieser Periode setzt die Bildung von Bläschenfollikeln zunächst zögernd ein, Primär- und Sekundärfollikel kommen da noch häufig vor. Zwischen 10. und 11. Woche erfolgt dann eine intensive Neubildung Graaf'scher Bläschen, die zu einer Vergrößerung des gesamten Organs führen. Das Ovargewicht in der 15. Woche wird mit 2,3 g angegeben. Die Primärfollikel werden meist auf das Stroma zwischen den Bläschenfollikeln, die jetzt schon die Oberfläche des Organs überragen, zusammengedrängt. Die Bläschenfollikel erreichen Durchmesser bis maximal 6 mm und gehen dann durch Atresie zu Grunde. Man glaubt, daß die in dieser praepuberalen Phase stattfindenden An- und Rückbildungsvorgänge für die Bereitstellung von Follikelhormon notwendig sind, das für die körperliche Umstellung des geschlechtsreif werdenden Individuums bereitgestellt werden muß (STIEVE 1930, SEIFERLE 1936). Mit dem Auftreten größerer Bläschenfollikel ist dann das Ovar geschlechtsreif geworden, die praepuberalen Entwicklungsprozesse sind zum Abschluß gekommen.

C. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

I. Material und Methodik

Versuchstiere:

Die Untersuchungen wurden an Schweinen aus dem Bestand des Max-Planck-Instituts für Tierzucht und Tierernährung durchgeführt. Bei den Versuchstieren handelte es sich um Kreuzungen zwischen Deutschen ver-

edelten Landschwein (DvL) und der Belgischen Schweinerasse Pietrain. Der größte Teil der Versuchstiere (pro Wurf jeweils 2 ♀) wurde unter den Bedingungen der Mastleistungsprüfung gemästet; sie standen unter genauer Futterkontrolle und wurden in Einzelboxen gehalten. Die übrigen Geschwistertiere aus verschiedenen Würfen wurden zu größeren Gruppen zusammengefaßt und ebenfalls bis zu einem Gewichtsabschnitt von 110 kg gehalten. In der Fütterung bestanden jedoch kaum Unterschiede zwischen beiden Haltungsgruppen. Mastprüfungstiere erhielten ein Futter, das in einem Kilogramm Futter 137 g Eiweiß und 690 g Gesamtnährstoff aufwies. Das Futter der in Gruppen gemästeten Tiere enthielt in einem Kilogramm 140 g Eiweiß und 717 g Gesamtnährstoff. Bei der Durchführung der Versuche wurden jahreszeitliche Einflüsse berücksichtigt. Insgesamt wurden 76 Tiere mit Gestagen behandelt. 48 Schweine sind bis zum Mastende von 110 kg gehalten worden, 26 wurden in verschiedenen Altersabschnitten während der Mast untersucht.

Hormonsubstanzen und ihre Anwendung

Als Hormonsubstanz stand das 6α-Chloro-Δ6-17α-Acetoxyprogesteron= Chlormadinon (CAP)* in Depotform zur Verfügung. Es lag in kristalliner Form vor, in Carboxymethylcellulose suspendiert, und gelangte in Konzentrationen von 1 mg / ml und 10 mg / ml zur Anwendung. Zur Feststellung der noch unbekannten ovulations- und brunsthemmenden Wirkung von CAP bei Ferkeln wurde das Untersuchungsmaterial in drei Behandlungsgruppen unterteilt.

Dosis-Gruppe a erhielt 1 mg CAP / Tier, (16 Tiere)
Dosis-Gruppe b erhielt 10 mg CAP / Tier, (24 Tiere)
Dosis-Gruppe c erhielt 40 mg CAP / Tier, (17 Tiere)

Die Injektionen erfolgten einmalig bei 10 Tage alten Ferkeln subcutan am Ohrgrund. Dieser Zeitpunkt wurde gewählt, weil die Ferkel dann körperlich weiter entwickelt waren, um die Hormonbehandlung schadlos zu überstehen. Nach Untersuchungen aus dem Schrifttum sind zu diesem Zeitpunkt die ovogenetischen Prozesse im Schweineovar noch nicht abgeschlos-

sen. Im Laufe der Untersuchungen erwies es sich als notwendig, diese Dosierung zu variieren. Dazu wurden bei zwei Tieren der Dosis-Gruppe b, Injektionen von je 40 mg CAP zu Beginn der 6. und 11. Woche wiederholt.

Zur Klärung histologischer Veränderungen in den Follikelreifungsprozessen wurden einige ergänzende Versuche mit dem 17α-Äthinyl-19-Nortestosteron in Önanthatform** vorgenommen. 19 Tiere erhielten eine einmalige Injektion in der Dosierung von 10 mg NTÖ am 10. Tag nach der Geburt.

Untersuchungsmethoden

Die Ermittlungen über den Behandlungserfolg wurden an den Geschlechtsorganen, nach der Schlachtung der Schweine im Gewicht von 110 kg, vorgenommen. Die Tiere hatten dann ein Alter von 6-7,5 Monaten erreicht. An einigen Tieren wurde auch zu verschiedenen Zeitpunkten während der Mast die Hormonwirkung auf das Ovarwachstum und Follikelreifung überprüft. Diese Untersuchungen erfolgten zur 10., 15. und 22. Lebenswoche. Dazu wurden in den meisten Fällen die Ovarien auf operativem Wege durch einseitige Laparotomie herausgelöst. Um die normale Entwicklung des Schweineovars festzustellen, sind auch Organe von Kontrolltieren zu verschiedenen Zeiten der Entwicklung untersucht worden:
von der Geburt bis zum 12. Tag
zwischen der 3.-10. Woche
zur 15. und 22. Woche
zum Zeitpunkt der Schlachtung (28.-30. Woche)

Die makroskopischen Beobachtungen beziehen sich auf Größen- und Gewichtsfeststellungen der Ovarien, Größen und Zahlenermittlungen der Follikel sowie auf Gewichtsfeststellungen der Uteri.

* Chlormadinon wurde von der SYNTEX-AG, Palo Alto, Californien
** Norethisteron von der Fa. SCHERING-AG, Berlin in dankenswerter Weise zur Verfügung gestellt.

In der histologischen Untersuchung wurden die Auswirkungen der Hormonbehandlungen auf die Prozesse und Stadien der Follikelentwicklung nachgeprüft. Die Fixation der Ovarien erfolgte in 10%igem Formol, Einbettung in Paraffin, Anfertigung von 7-10 µ dicken Schnitten, Färbung nach Masson-Trichrom (Modifikation nach GOLDNER). Ein Teil der Ovarien wurde in Serienschnitte zerlegt (Abstände 200 µ). Die histologischen Auswertungen gründen sich aber vorwiegend auf Querschnitte aus der Mittelzone und der Endzone der Ovarien.

II. Chlormadinon (CAP)-Behandlungen von 10 Tage alten Ferkeln und die Auswirkung auf den Eintritt der Geschlechtsreife bei Schlachtschweinen im Gewicht von 110 kg

Wie im Schrifttumsteil ausgeführt, ist es bisher noch nicht gelungen, durch Gestagenbehandlungen von neonaten Tieren eindeutige Hemmwirkungen auf die Ovarentwicklung und spätere Fruchtbarkeit auszuüben. Untersuchungen an Schweinen liegen überhaupt nicht vor, mit Ausnahme des vorläufigen Befundes über den JÖCHLE und SCHILLING (1965) berichteten. Danach ist nicht völlig auszuschließen, daß eine mehrmalige Gestagenbehandlung, kurz nach der Geburt beginnend, vielleicht doch zu zeitweiser oder andauernder Unterdrückung der Geschlechtsreife führen kann. In diesem Teil der Arbeit war deshalb zu prüfen, ob eine CAP-Behandlung kurz nach der Geburt, den Eintritt der Geschlechtsreife bei 110 kg schweren Schlachtschweinen unterdrückt oder hinauszögert, oder ob sich andere Behandlungseffekte nachweisen lassen.

Als frühester Behandlungszeitpunkt wurde der 10. Tag nach der Geburt gewählt. Konkrete Vorstellungen über die anzuwendende CAP-Dosierung bestanden zunächst nicht, und das Versuchsprogramm war von vornherein in verschiedene Dosisgruppen zu untergliedern. Die Versuche begannen mit einer Minimaldosis von 1 mg CAP pro Tier, was nach der ge-

stagenen Wirkung des CAP (KINCL 1961) mehr als 10 mg Norethisteron-önanthat enspricht, wie es in der Untersuchung von JÖCHLE und SCHILLING (1965) verwendet wurde.

Nach eigenen Feststellungen war der Anteil an geschlechtsreifen, aber unbehandelten Kontrolltieren in dem Bestand des Instituts jahreszeitlich sehr unterschiedlich. In den Sommermonaten Juli-Oktober wurde nur ein geringer Anteil von Tieren mit Gelbkörpern ermittelt. Von 56 untersuchten Schweinen waren nur 5 geschlechtsreif geworden (9,0%). Die monatlichen Durchschnittswerte von Juli bis Oktober waren nur wenig unterschiedlich. In den Wintermonaten November bis April war dagegen der Anteil geschlechtsreifer Tiere stark angestiegen. Auf einem Material von 168 Tieren basierend, betrug der durchschnittliche Prozentsatz 53,8%. (Für die einzelnen Monate wurde folgender Anteil geschlechtsreifer Tiere ermittelt: November 21,7%, Dezember 58,8%, Januar 61,2%, Februar 56,0%, März 64,7% und April 60,5%) Dieses saisonbedingte, unterschiedliche Verhalten der Kontrolltiere ist bei der Bewertung der Versuchsergebnisse zu berücksichtigen und nur jeweils synchrone Ermittlungen sind zu vergleichen. RÖSTEL (1964) ermittelte bei seinen früheren Untersuchungen an unbehandelten Schweinen des Instituts etwa 60% geschlechtsreife Schweine bei der Schlachtung mit 110 kg.

Die Untersuchungsbefunde an den Ovarien von 110 kg schweren Schlachtschweinen, behandelt und unbehandelt, sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Wie man sieht, hatte die 1 mg CAP Dosis bei 9 von 11 behandelten Tieren die Gelbkörperbildung nicht hemmen können. Der Anteil geschlechtsreifer Schweine beträgt 81,8% und ist sehr viel höher als bei den gleichzeitig geschlachteten Kontrolltieren. Mit großer Wahrscheinlichkeit stimulierte demnach die CAP - Injektion in der Dosierung von 1 mg / Tier die Reifungsprozesse im Ovar, denn von 56 Kontrolltieren aus dem gleichen Untersuchungszeitraum erreichten nur 9% die Geschlechtsreife bei der Schlachtung.

Tabelle 1

Anteil an geschlechtsreifen Schweinen bei einem Gewicht von 110 kg nach einer CAP-Behandlung im Alter von 10 Tagen

Dosis	Tier-zahl	geschl. reife Tiere	geschl. reife Tiere in %	zeitl. entspr. Kontrollt. in %
1 mg CAP	11	9	81,8	9,0
10 mg CAP	17	9	52,9	41,5
40 mg CAP	9	7	77,7	62,6
10 mg NTÖ	11	7	63,6	62,6

Bei einer Erhöhung der Gestagen-Dosis auf 10 mg CAP / Tier besaßen von 17 Tieren 9 bereits Gelbkörper auf den Ovarien. Der Anteil von 52,9% geschlechtsreifer Schlachtschweine lag ebenfalls höher als er für die entsprechenden Kontrolltiere mit 41,5% ermittelt wurde. Es ist also auch bei dieser Dosis keineswegs zu einer Verzögerung der Geschlechtsreife und zur Ovulationshemmung gekommen.

Selbst eine weitere Erhöhung der CAP-Dosis auf 40 mg pro Tier erbrachte nicht den gewünschten Hemmeffekt. Der Anteil geschlechtsreif gewordener Schlachtschweine betrug 77,7%. Bei den gleichzeitig geschlachteten 72 Kontrolltieren wurden bei 62,6 % Gelbkörper auf den Ovarien festgestellt.

Die postnatale CAP-Behandlung führte also durch keine der angewandten Dosierungen zu dem erhofften Ergebnis, eine Pubertätsverzögerung ist demnach nicht erreicht worden. Die Follikelreifungsprozesse schienen vielmehr beschleunigt abgelaufen zu sein. Die vergleichende makroskopische Beurteilung der Ovarien und Uteri CAP-behandelter, nicht geschlechtsreifer Tiere und der entsprechenden Kontrolltiere deutet ebenfalls auf Stimulanswirkungen hin. So waren die gelbkörperfreien Ovarien der 10 mg CAP-Tiere mit einem durchschnittlichen Gesamtgewicht von 6,3 g etwas schwerer als die der Kontrolltiere mit 5,1 g. Die Differenz ist statis-

tisch signifikant ($p < 5,0\%$). Eine Auszählung der Follikelanzahl ergab, daß die Zahl der Follikel bis zu einer Größe von 5 mm bei 10 mg CAP- und Kontrolltieren etwa gleich waren, während der Anteil der Follikel, die grösser als 5 mm waren, bei den CAP-Tieren geringgradig erhöht schien, wodurch die beobachtete Gewichtsdifferenz erklärt wird. Für weitgehende Aussagen ist das Material jedoch zu gering. Pathologische Abweichungen im Aussehen der Follikel, wie z. B. zystische Entartungen und Luteinisierung der Follikel oder Blutfollikel, die auf eine hormonelle Störung hätten hinweisen können, wurden in keinem Fall beobachtet.

Auch das Uteruswachstum war bei den CAP-Tieren vermutlich stimuliert worden. Bei 28 nicht geschlechtsreifen Kontrolltieren betrug das durchschnittliche Uterusgewicht 68,2 g ($s = \pm 33,3$ g), bei 12 CAP-behandelten, nicht geschlechtsreifen Tieren durchschnittlich 112,3 g ($s = \pm 53,1$ g). Die Differenz ist statistisch gesichert ($p < 1\%$). Es kann hier nicht entschieden werden, wie diese Differenzen physiologisch zu deuten sind. Es ist vermutlich vom stimulierten Ovar her das Uteruswachstum angeregt worden, vielleicht hat auch eine uterotrope Wirkung vorgelegen, wie sie bei Gestagenen mehrmals beschrieben wurde. Allerdings soll diese bei CAP nur gering sein (HARPER 1964). Übrigens waren die Uteri von Schweinen, die erst kurz vor der Pubertät mit CAP behandelt wurden, nicht schwerer; deren durchschnittliches Uterusgewicht betrug nur 55,1 g (siehe S. 57). Auch RÖSTEL (1964) konnte bei seinen Untersuchungen mit dem NTÖ keinen Wachstumseffekt auf den Uterus nachweisen.

III. Makroskopische Untersuchungen der Ovarien CAP-behandelter Ferkel im Laufe der praepuberalen Entwicklung

Die Ovarien CAP-behandelter Schweine und von gleichalten Kontrolltieren wurden auch zu bestimmten Zeiten während der Jugendentwicklung untersucht. Nur so bestand die Aussicht, etwas mehr Einblick in den Wirkungsmechanismus des Chlormadinons zu erhalten und zu erfahren,

wie lange die Hemmwirkungen anhielten, ob tatsächlich Stimulationswirkungen auf die Eierstockentwicklung vorlagen. Die Entnahme der Ovarien geschah auf operativem Wege durch einseitige Ovarektomie.

Die ersten Untersuchungen wurden an 10 Wochen alten Schweinen vorgenommen. Bei der makroskopischen Untersuchung der Ovarien behandelter und unbehandelter Tiere dieser Altersklasse waren keine auffälligen Unterschiede nachzuweisen. Die äußere Oberfläche der Organe war glatt und Bläschenfollikel waren noch nicht auszumachen. Die Ovarien waren auch sehr klein; sie wogen etwa 0,10 - 0,16 g (nach CASIDA 0,19 g) und wiesen folgende Dimensionen auf: L.= 1,0 cm, Br.= 0,6 cm, H.= 0,3 cm. Aus den wenigen Wägungen und Messungen ließ sich eine Wachstumshemmung der Eierstöcke CAP-behandelter Tiere zahlenmäßig nicht sicher belegen, sondern nur vermuten. Fehlerfreie Größenvergleiche waren schon wegen der unterschiedlichen Blutfüllung der exstirpierten Ovarien unmöglich.

Zwischen der 10. und 15. Woche erfolgt nach Angaben von CASIDA (1935) und WETLI (1942) eine markante Vergrößerung des Schweineovars. Zahlreiche Bläschenfollikel erscheinen dann unter der Ovaroberfläche und wölben diese kuppenartig empor. Nach CASIDA und WETLI wiegen die Ovarien 15 Wochen alter Tiere ungefähr 2,3 g und besitzen folgende Ausmaße: L.= 2,3 cm, Br.= 1,4 cm, H.= 1,5 cm. Nach eigenen Ermittlungen an 4 Kontrolltieren wogen die Eierstöcke 15 Wochen alter Schweine zwischen 1,9 und 2,1 g und wiesen dabei folgende Dimensionen auf: L.= 2,2 cm, Br.= 1,3, cm, H.= 1,0 cm. Es wurden im Durchschnitt 20-30 oberflächlich gelegene Bläschenfollikel der Größenordnung von 1-3 mm gezählt und jeweils zwischen 3-9 Follikel, die 3-4 mm groß waren.

Die Untersuchung der Ovarien CAP-behandelter Schweine ergab, daß mit Ausnahme der Dosis von 1 mg in allen Fällen eine auffällige Hemmung in der Größenentwicklung der Eierstöcke eingetreten war (Tabelle 2).

Tabelle 2

Gewichte und Größe der Ovarien von 15 Wochen alten Kontrolltieren und CAP-behandelten Schweinen und Anzahl von Bläschenfollikeln

Dosis CAP	Ovar-gewicht	Ausmaße			Anzahl der Follikel	
		Länge	Breite	Höhe	3 - 5 mm	<3 mm
ø Kontrolle (3 Tiere)	2,0	2,2	1,3	1,0	4-9	20-30
1 mg	2,0	2,2	1,5	1,0	11	34
	2,1	2,3	1,3	1,0	6	20
10 mg	0,6	1,7	1,1	0,6	2	7
	0,6	1,4	1,2	0,7	3	10
40 mg	1,0	1,7	1,0	0,8	4	8
	0,6	1,3	0,9	0,7	2	6
	0,3	1,2	1,0	0,6	-	2
Mehrfach-Injektion	0,7	1,7	0,9	0,7	3	6
	0,2	1,0	0,6	0,4	-	3

Wie man aus der Tabelle ersehen kann, waren zwischen den Ovarien der 1 mg CAP behandelten Schweine und jenen der Kontrolltiere keine Unterschiede festzustellen. Gewichte und Ausmaße der Eierstöcke, sowie die Anzahl an Follikeln verschiedener Größenklassen waren auf diesen Ovarien etwa gleich. Abbildung 1a (Tafel I) zeigt ein Ovar dieser Dosierungsgruppe.

Die Ovarien der zwei Tiere, die 10 mg CAP erhielten, waren viel kleiner als die der Kontrolltiere. Sie wogen beide nur 0,6 g. Anzahl und Größen der Bläschenfollikel waren deutlich reduziert.

Bei der sehr viel höheren Dosis von 40 mg / Tier war ebenfalls eine starke Wachstumshemmung der Ovarien feststellbar. Auffallend war jedoch die Verschiedenheit in den Ovargewichten, die 0,3 - 0,6 und 1,0 g

Abb.1a

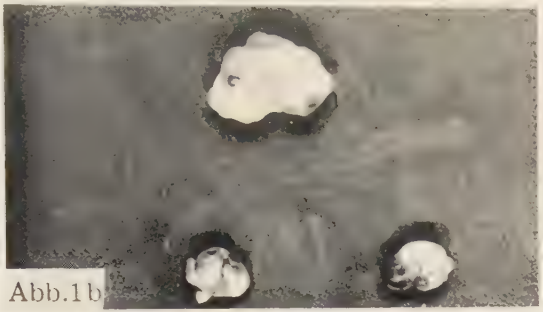


Abb.1b

Ovarien 15 Wochen alter Schweine nach postnataler Gestagenbehandlung (Vergr. etwa 0,8 x

Abb. 1 a: Oben = 1 mg CAP, Mitte = 40 mg CAP, unten = 3 x 40 mg CAP

Abb. 1 b: Behandlung mit 10 mg NTÖ

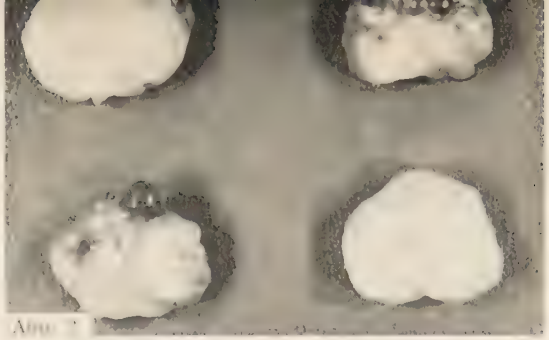


Abb. 2

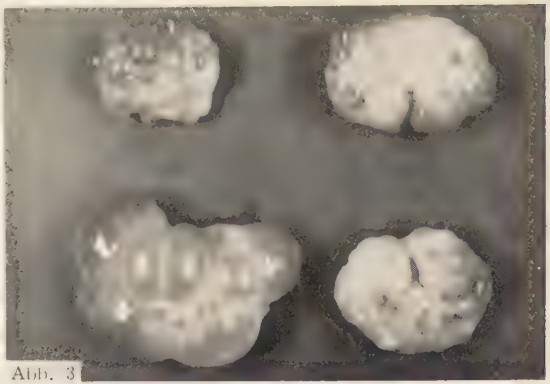


Abb. 3

Abb. 2: Ovarien von CAP-behandelten Schweinen (22 Wochen alt) li. oben = Kontrolle, li. unten = 1 mg CAP, rechte Ovarien = 40 mg CAP (Vergr. etwa 0,8 x)

Abb. 3: Ovarien von NTÖ - behandelten Schweinen (22 Wochen alt) li. oben = Kontrolle, alle übrigen Ovarien 10 mg NTÖ, li. unten = cystös. (Vergr. etwa 0,7 x)

Tafel I: Ovarien von 15 und 22 Wochen alten Schweinen nach neonataler Gestagenbehandlung

betrugen. Die beiden kleineren Ovarien sind in Abbildung 1a abgebildet. Der Follikelanteil war, den Gewichten entsprechend, ebenfalls immer geringer als bei Kontrolltieren. Das kleinste Ovar besaß nur 2 Follikel, die tief in dem Organ eingebettet lagen. Das 1,0 g Ovar enthielt schon 4 große Bläschenfollikel, eine Zahl, wie sie auch bei Kontrolltieren vorkommen kann. Die hohe Dosis hatte sich also entgegen der Erwartung nicht stärker und nicht einheitlicher auf das Eierstockswachstum ausgewirkt.

Um den Effekt einer noch intensiveren Gestagenbehandlung zu prüfen, wurde in dieser Versuchsserie eine sehr starke Dosierung getestet. Durch eine zweimalige Wiederholung der CAP-Injektion von jeweils 40 mg CAP in der 6. und 11. Woche sollte eine "gestative Dauerwirkung" erzeugt werden. Die Untersuchung ergab jedoch, daß auch bei dieser Behandlungsart die Wachstumshemmung des Ovars nicht stärker und auch nicht einheitlicher war, als bei der Dosierung von 40 mg CAP (siehe Tabelle 2). Die Ovarien wogen 0,2 und 0,7 g (Abb. 1a, Tafel I). Das kleine Ovar enthielt nur 3 kleine Follikel, von denen einer ein Blutfollikel war.

Der Hemmeffekt postnataler CAP-Injektionen von 10 mg und höher ließ sich also noch bis zur 15. Lebenswoche eindeutig nachweisen. Überraschend war jedoch die Verschiedenheit in der Reaktion. Ob das als eine spezifische Eigenschaft des CAP anzusehen war, sollte durch einen kleinen Testversuch mit NTÖ nachgeprüft werden. 10 mg NTÖ, am 10. Tag post partum verabreicht, führten bei zwei von drei Tieren zu einer sehr starken Hemmung im Ovarwachstum, wie es bislang noch nicht beobachtet worden war (Tafel I, Abb. 1b). Die Ovarien von 2 Tieren wogen nur jeweils 0,2 g. Nur in einem Ovar war ein sehr tiefliegender Bläschenfollikel auszumachen. Das 3. Tier jedoch besaß einen großen Eierstock im Gewicht von 1,2 g mit einer relativ großen Anzahl gut entwickelter Bläschenfollikel. Es hat also auch das NTÖ in der Dosierung von 10 mg pro Tier individuelle Reaktionen nicht unterdrücken können.

Da die Ovarien nicht geschlechtsreifer, gestagenbehandelter Tiere zum Zeitpunkt der Schlachtung in Größe und Aussehen den Kontrollovarien entsprachen oder zum Teil sogar höhere Gewichte aufwiesen als diese, mußte demnach in der Zeit zwischen der 15. Woche und der Schlachtung (bei 28-30 Wochen) ein Wachstumsimpuls stattgefunden haben. Um Hinweise auf den ungefähren Zeitpunkt zu erlangen, wurden 2-3 Tiere aus den Dosierungsgruppen 40 mg CAP und 10 mg NTÖ, die zur 15. Woche sehr starke Wachstumshemmungen der Ovarien aufwiesen, zur 22. Lebenswoche ovarektomiert, also etwa in der Mitte zwischen der 15. Lebenswoche und dem Schlachttermin. Die Schweine hatten zu diesem Zeitpunkt Körpergewichte zwischen 40 und 65 kg erreicht.

Tabelle 3

Gewichte und Größen der Ovarien von 22 Wochen alten Kontrolltieren und CAP-behandelten Schweinen und Anzahl von Bläschenfollikeln

Applikation	Ovar gewicht	Ausmaße Länge	Breite	Höhe	Anzahl der Follikel 3-6 mm	3 mm
Kontr. (1)	2,0	2,0	1,3	1,1	6	25
Kontr. (2)	1,8	2,0	1,5	0,8	6	20
1 mg CAP	1,3	1,8	1,3	0,8	1	16
40 mg CAP	1,6	1,8	1,3	0,8	3	30
40 mg CAP	1,5	1,7	1,1	0,8	3	30
10 mg NTÖ (1)	2,6	2,3	1,8	1,0	2	25
10 mg NTÖ (2)	3,2	2,5	1,8	1,1	-	30
10 mg NTÖ (3)	6,9	3,4	2,0	1,8	9 (cystös)	3

Wie aus Tabelle 3 hervorgeht, waren die Ovargewichte von Kontrolltieren gegenüber der 15. Woche nicht schwerer geworden. Ein mit 1 mg CAP-behandeltes Schwein besaß ein Ovar, das nur 1,3 g wog und also etwas leichter war, als die mit 15 Wochen untersuchten Organe (Abb. 2 unten li.). Dadurch ist angezeigt, daß auch bei dieser Dosierung eine in-

dividuelle Reaktion durchaus möglich ist. Auffallend schwer waren die Organgewichte bei jenen beiden Schweinen, die post natum 40 mg CAP erhielten. Bei der Untersuchung zur 15. Woche waren die Ovarien dieser Dosierungsgruppe noch klein gewesen. Jetzt hatten sie fast die Größe von Ovarien der Kontrolltiere erreicht. Ihr Aussehen, sowie Zahl und Größe der Bläschenfollikel unterschieden sich gegenüber den Ovarien unbehandelter Tiere praktisch nicht mehr (Tafel I, Abb. 2).

Sehr bemerkenswert waren auch die Verhältnisse bei den drei Tieren, die post natum 10 mg NTÖ erhalten hatten. Wie auch Abb. 3, (Tafel I) veranschaulicht, waren deren Ovarien größer als die von Kontrolltieren. Sie wogen 2,6 und 3,2 g. Eine relativ große Anzahl kleiner Bläschenfollikel war ausgebildet. Im Vergleich zu Kontrolltieren war dafür der Anteil größerer Bläschenfollikel etwas reduziert.

Dieses intensive Ovarwachstum nach einer Phase starker Wachstumshemmung muß sicherlich als Stimulanswirkung im Verlaufe eines Regenerationsprozesses angesehen werden. Für diese Annahme spricht auch die interessante Beobachtung an dem Ovar des dritten Tieres. Dort war es zu einer starken Vergrößerung von 8 Graaf´schen Follikeln gekommen. Diese hatten z.T. Ausmaße, die mit maximal 1,4 cm größer waren, als sie selbst bei ovulationsbereiten Follikeln gefunden werden (Abb. 3, unten links).

Es liegt nahe, aus diesem Wachstumsimpuls der Ovarien auf eine reboundbedingte Stimulation der Gonadotropinsekretion zu schließen. Nur scheint dann die durch das NTÖ bedingte Stimulation früher einzutreten als bei den CAP-behandelten Tieren, wo die vollständige Regeneration vermutlich erst später beendet war. Eine genaue Aussage ist schwierig, vor allem auch deshalb, weil die Dosierungen und Hormonsubstanzen nicht ohne weiteres vergleichbar sind.

Die CAP-Behandlung von weiblichen Ferkeln im Alter von 10 Tagen und auch die ergänzenden Untersuchungen mit dem NTÖ haben also zu dem Ergebnis geführt, daß keine der verabreichten Gestagendosen zu einer nachhaltigen, d.h. während der Mastzeit andauernden Hemmung der Ovarentwicklung und zu einer Verzögerung im Eintritt der Geschlechtsreife geführt hat. Die Schlachtbefunde deuten vielmehr auf eine Erhöhung des Anteils geschlechtsreifer Tiere, also auf eine Vorverlegung des Reifetermins hin. Ob dabei die Behandlung mit 1 mg CAP besonders stimulierend wirkte, weil dort der Anteil geschlechtsreifer Schlachttiere etwa 10 mal höher lag als bei den unbehandelten Kontrolltieren, kann nicht sicher belegt werden. Aber auch bei der Dosierung von 40 mg CAP war ein hoher Anteil an geschlechtsreifen Tieren festzustellen.

Es wurde übrigens beobachtet, daß CAP-behandelte Schweine auch sehr früh konzipierten. Von solchen Tieren, die mit CAP-behandelten und gleichaltrigen Jungebern in einer Bucht gehalten wurden, waren 3 bei der Schlachtung mit 110 kg tragend. Aus dem Gewicht und der Scheitel-Steißlänge der Feten konnte rückgeschlossen werden, daß die Befruchtung bereits etwa am 160., 175. und 180. Lebenstag erfolgt sein mußte.

Selbst das NTÖ, von dem auf Grund erster Versuchsergebnisse erhofft wurde, daß es den Eintritt der Geschlechtsreife verzögern könne, hat sich bei der einmaligen Anwendung am 10. Tag post natum nicht als Hemmer der Reifungsprozesse im Ovar erwiesen. Das Verhältnis geschlechtsreifer Tiere war bei der behandelten Gruppe und der Kontrollgruppe gleich.

Die Untersuchung der Ovarien zur 10. und 15. Lebenswoche ergab also, daß Dosen höher als 1 mg das Organwachstum hemmten. Der Anteil an Bläschenfollikeln war stark reduziert. Ein Dosiseffekt war aber nicht sicher nachweisbar, und die individuellen Reaktionen waren groß. Zwischen der 15. und 22. Woche müssen dann Regenerationsprozesse

eingesetzt haben, die bei allen Dosierungsgruppen zu einer fast normalen Größenentwicklung der Ovarien bei 22 Wochen alten Tieren führten. Daraus ist auf Reboundwirkungen zu schließen, die bei den NTÖ-behandelten Schweinen auch sicher zu belegen waren.

IV. Mikroskopische Untersuchungen über den Einfluß postnataler CAP-Behandlungen auf die Prozesse der Follikelentwicklung

Bei der Beurteilung der physiologischen Wirkung von Gestagengaben auf das unentwickelte Schweineovar sind wichtige Fragen offengeblieben. Für ihre Beantwortung war die makroskopische Untersuchung der Ovarien unzureichend. Um weitere Aufklärung zu erhalten, ist die Arbeit auf histologische Untersuchungen ausgedehnt worden. Es sollte dabei nachgeprüft werden,

a) in welchen Stadien der Follikelentwicklung sich die Ovarien zum Zeitpunkt der Injektion befanden,
b) wie sich die gestagenbedingte Wachstumshemmung auf die Follikelreifungsprozesse auswirkte, und
c) ob die Gestagenbehandlung zu pathologischen Veränderungen im Ovar führten.

Diese Fragen haben zweifellos auch eine große wissenschaftliche Bedeutung, weil sie das noch offene Problem der Oogenese und Follikelentwicklung behandeln. Eine gesonderte Besprechung wird deshalb auch an anderer Stelle erfolgen (SCHILLING und RADERMACHER 1967).

1. Die normalen Reifungsprozesse im Schweineovar von der Geburt bis zum Auftreten von Bläschenfollikeln

Die eigenen histologischen Untersuchungen am neonaten Ovar bestätigten die Feststellung von CASIDA (1935), JUNG (1936), WETLI (1942), HADEK und GETTY (1959) und MAULEON (1961), daß die Eibildungspro-

zesse zur Zeit der Geburt noch nicht abgeschlossen sind. Im peripheren Bereich der Rinde waren in großer Zahl Stadien der Follikelneubildung auszumachen. Oogonienteilungen führten zu Nestern von Eikernen, bei denen eine cytoplasmatische Begrenzung noch fehlte. Die Kerne waren von dichter Beschaffenheit und meist stärker angefärbt (Abb. 4 b und d, Tafel II). HADEK und GETTY (1959) nannten diese Kernansammlungen "multinuclear ova". Wie aus den genannten Abbildungen weiter ersichtlich ist, entwickelten sich diese Nester vielkerniger Eier weiter. Dabei vergrößerten sich die Kerne und wurden durchscheinend. In ihnen war dann ein zartes Chromatingerüst und ein deutlich sichtbarer Nucleolus festzustellen. Die Menge des Zytoplasmas hatte ebenfalls zugenommen und schließlich teilten Zellwände diese Nester in einzelne Oozyten auf (siehe Abb. 4d und auch Tafel III, Abb. 8a, b). Derartige Oozytenansammlungen nennt man gewöhnlich Eiballen (CASIDA 1935, WETLI 1942); HADEK und GETTY (1959) bezeichneten sie als "polyovular follicles". Weiter markwärts erfolgte dann durch Einwanderung von Stromafibrozyten eine weitere Isolierung der Oozyten. Dabei umgaben die Stromazellen die einzelnen Eizellen und bildeten so Primärfollikel mit einem geschlossenen Verband von Follikelepithelzellen (Tafel II, Abb. 4a und b).

Weiter entwickelte Follikelformen, d.h. Sekundär- und Tertiärfollikel wurden in den untersuchten Ovarien neonater Tiere noch nicht gefunden (Tafel II, Abb. 4a und 4c). In der Ausbildung der Primärfollikel bestanden jedoch interessante Unterschiede. Es wurden Ovarienschnitte gesehen, bei denen in großer Zahl Primärfollikel mit einer deutlichen Follikelepithelumrandung vorkamen. Diese lagen mehr diffus in der gesamten Rindenzone verteilt. Die periphere Zone mit Stadien der Follikelneubildung war bei ihnen relativ schmal (Abb. 4a und b). In einem anderen Ovartyp war die Ausbildung der Primärfollikel noch unvollkommen. Eine Isolierung der Oozyten durch umrandete Stromazellen fehlte oder war unvollständig (Abb. 4c und d). Bei diesem Ovartyp waren Stadien der Eizellenneubildung in der breiteren äußeren Rindenzone meist etwas zahlreicher anzutreffen.

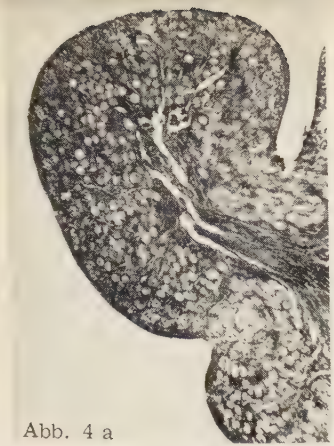


Abb. 4 a

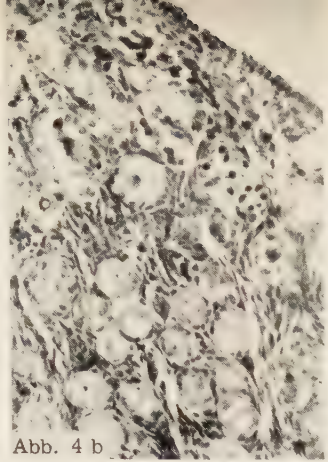


Abb. 4 b

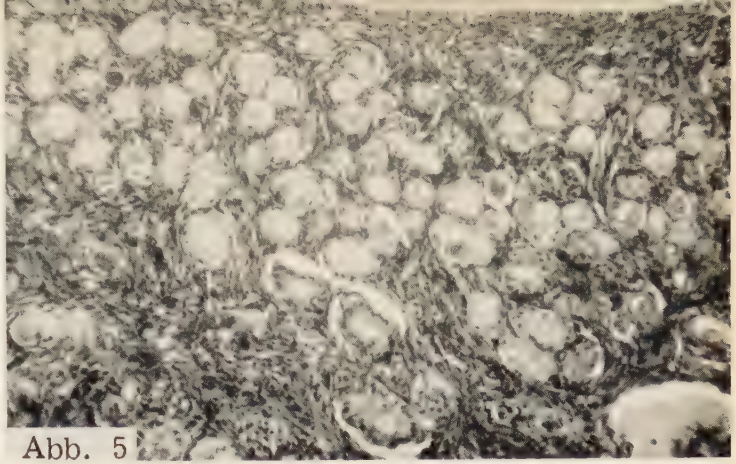


Abb. 5

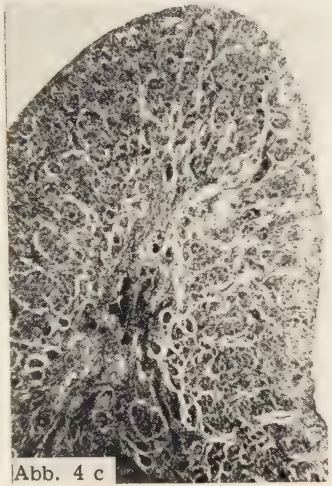


Abb. 4 c

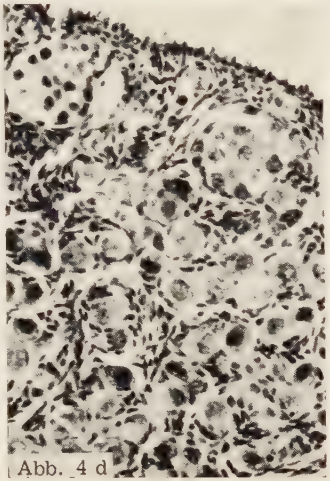


Abb. 4 d

Abb. 4: Ovarien neonater Tiere mit unterschiedlicher Primärfollikelausbildung

Abb. 4a und 4b: Primärfollikel mit deutlicher Epithelumrandung (Vergr. 35 u. 180x)

Abb. 4c und 4d: Hoher Anteil von Primärfollikeln ohne Epithelumrandung (Vergr. 35 u. 180x)

Abb. 5: Ausschnitt aus der Ovarrinde eines 41 Tage alten Kontrolltieres. Nur Primärfollikel, keine Proliferationsstadien (Vergr. 130x)

Tafel II: Follikelentwicklung in Ovarien neonater und unbehandelter Ferkel

Die Untersuchungen 8-12 Tage alter Ovarien ergab, daß auch in diesem Zeitraum die Neogenese der Primärfollikel noch nicht beendet war. Oogonien und ihre Proliferationsstadien waren zahlreich unter der Oberfäche auszumachen. Ihre Zahl war jedoch gegenüber der in neonaten Ovarien deutlich reduziert und ihre Vorkommen noch stärker auf die subepitheliale Rindenzone beschränkt. Auch in diesem Altersabschnitt wurden jene beiden, bei 1 Tage alten Ovarien beschriebenen Typen wiedergefunden. Von den 7 untersuchten Ovarien gehörten 4 Ovarien dem Typ mit den normal gebauten Primärfollikeln und 3 jenem Typ an, bei dem die Primärfollikel noch unvollständig ausgebildet waren.

Die histologische Untersuchung führte also zu dem Ergebnis, daß im Schweineovar zum Zeitpunkt der Gestagenbehandlung, am 10. Tag nach der Geburt, die Eibildungsprozesse noch nicht abgeschlossen waren. Es gab jedoch Unterschiede in der Intensität der Entwicklungsvorgänge. Auf diese Befunde ist besonders hinzuweisen, weil damit angezeigt ist, daß eine Hormoninjektion zu diesem Zeitpunkt, d.h. bis zum 12. Tag post natum, auf unterschiedliche Entwicklungsstadien des Ovars treffen kann. Bei der Beurteilung von Hormonwirkungen ist dies sicher zu berücksichtigen.

An Ovarien unbehandelter Tiere aus dem Zeitraum von der 3.-9. Woche konnte gesehen werden, daß die proliferativen Neubildungsstadien in der peripheren Rindenzone in 6 Wochen alten Ovarien praktisch vollständig verschwunden waren. Die ganze Rindenzone war dann von Primärfollikeln ausgefüllt, die nur noch andeutungsweise in Schlauch- oder nestförmiger Anordnung lagen (Tafel II, Abb. 5). An der Rinden- Markgrenze lagen schon einige vielschichtige Follikel. Zur 8. Woche hatte der Anteil vielschichtiger Follikel stark zugenommen, so daß die Primärfollikel jetzt auf die mittlere und periphere Rindenschicht abgedrängt wurden.

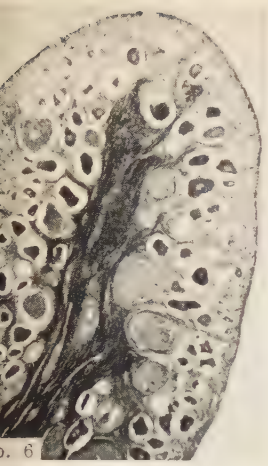
Im Alter von 10 Wochen war die Rindendicke breiter geworden (Tafel III, Abb. 6). Die Anzahl an vielschichtigen Follikeln bis zu Durchmessern von 250 µ hatte stark zugenommen. In Marknähe konnten jetzt auch größere vielschichtige Follikel (bis 560 µ) beobachtet werden, die teilweise schon Zentren einer Hohlraumbildung aufwiesen. Eine weitergehende Beschreibung der Follikelstadien in 10 Wochen alten Ovarien erfolgt im anschließenden Abschnitt.

Nach WETLI mußte zwischen der 10. und 15. Woche die intensive Entwicklung von Bläschenfollikeln einsetzen. Die auffällige Zunahme im Ovargewicht bei 15 Wochen alten Tieren konnte das auch überzeugend belegen. Die gesamte Rindenschicht wurde von zahlreichen unterschiedlich großen Bläschenfollikeln eingenommen (siehe Abb. 10a, Tafel IV), die nicht selten Anzeichen verschiedengradiger Atresie aufwiesen. Mit dem Erscheinen dieser Bläschenfollikel sind dann praktisch die postnatalen Entwicklungsprozesse des Ovars abgeschlossen und bis zum Auftreten der ersten Ovulationen finden dann keine weiteren strukturellen Umbildungen mehr statt.

2. Die Follikelentwicklung in den Ovarien 10 Wochen alter Schweine nach postnataler CAP-Behandlung

Ovarien von Kontrolltieren:

Die mikroskopische Untersuchung der Ovarien von 4 Kontrolltieren zeigte, daß die vielschichtigen Follikel jetzt in eine Phase intensiven Wachstums eingetreten waren (Abb. 6, Tafel III). In großer Zahl wurden Tertiärfollikel mit ersten Zentren einer Liquorbildung gesehen, die ihrer Struktur nach mit Call-Exner'schen Körperchen indentisch sind. Die Durchmesser dieser Follikel lagen durchweg über 250 µ. Tertiärfollikel mit abgeschlossener Hohlraumbildung wurden allerdings erst in der 11. Woche gesehen. Neben den Tertiärfollikeln kamen in großer

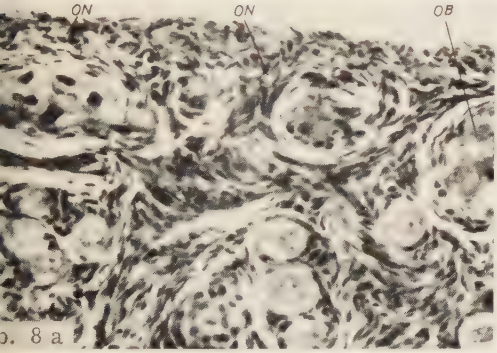


b. 6

Abb. 7

Abb. 6: Ovarabschnitt eines Kontrolltieres (10 Wochen alt) Breite mit Sekundär- und Tertiärfollikeln (Vergr. 20x)

Abb. 7: Ovar eines 10 Wochen alten Schweines nach neonataler CAP-Behandlung (1 mg): schmale Rinde, nur Primärfollikel und sehr kleine und wenig Sekundärfollikel



b. 8 a

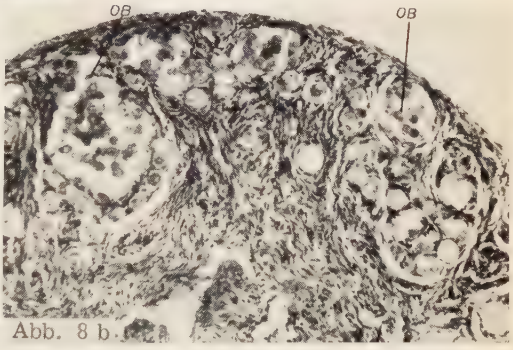
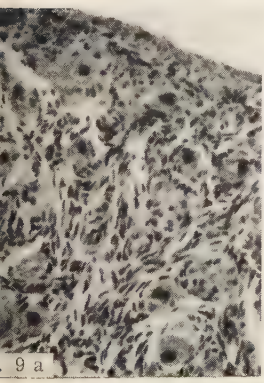


Abb. 8 b

bb. 8a und 8b: Rindenzone aus Ovarien 10 Wochen alter Schweine nach neonataler CAP-Behandlung (1 mg (Vergr. 200x u. 100x). Oogoniennester (ON) und Oozytenballen (OB) und Primärfollikel



. 9 a

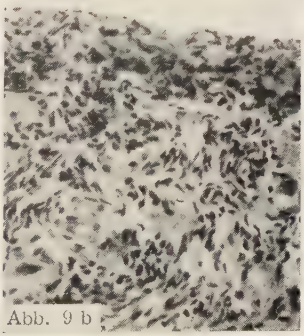


Abb. 9 b

Abb. 9: Eierstockrinde von Schweinen (10 Wochen alt) nach neonataler CAP-Behandlung (10 mg)

Abb. 9 a: Primärfollikel mit fehlender oder unvollständiger Epithelumrandung (Vergr. 180x)

Abb. 9 b: Kernreiche subepitheliale Zone oogonienähnlicher Zellen (Vergr. 150x)

Tafel III: Follikelentwicklung in Ovarien 10 Wochen alter Schweine

Zahl vielschichtige Follikel unterschiedlicher Größe vor. Tabelle 4 zeigt, daß das Zahlenverhältnis von vielschichtigen Follikeln bis 125 µ und solchen bis 250 µ etwa gleich groß war. Der Anteil von vielschichtigen Follikeln in der Größenordnung 250 bis 375 µ betrug ca.10%. Primärfollikel waren auf die periphere Rindenzone abgedrängt und teilweise in einzeln liegende oder in Gruppen lokalisierte Follikel aufgelöst. Bindegewebige Abgrenzungen in Form von Eiballen konnten nicht beobachtet werden. Andere Eielemente ließen sich nicht sicher ausmachen. In zwei Präparaten kamen unmittelbar unter dem Oberflächenepithel in geringerer Zahl Zellen vor, mit weitgehend homogener Kernstruktur und einem schmalen, häufig ungefärbten Cytoplasmasaum. Eine Indentität mit Oogonien oder kleinen Oozyten ließ sich nicht exakt beweisen, weil Übergangsformen zu Primärfollikeln nicht gesehen wurden.

Behandlung mit 1 mg CAP

Die Lupenbetrachtung der Ovarien zeigte bei mit 1 mg CAP-behandelten Tieren das Fehlen größerer Tertiärfollikel (siehe Abb 7, Tafel III). Selbst Sekundärfollikel waren nicht besonders häufig. In Mittelquerschnitten wurden 44 und 76 vielschichtige Follikel gezählt, von denen die meisten kleiner als 125 µ waren (Tabelle 4). Das prozentuale Verhältnis der Follikeltypen war also stark zugunsten der kleineren Follikel verschoben. Die Rindenzone war bei diesen Tieren mit durchschnittlich 330 bis 400 µ nicht besonders breit und gegenüber Kontrolltieren deutlich reduziert. Sie wurde größtenteils durch Primärfollikel ausgefüllt. Die Art ihrer Ausbildung war aber in beiden Ovarien etwas unterschiedlich. In Anlehnung an die im neonaten Ovar gefundenen Typen war in einem Fall eine stärkere Trennung der Follikel durch bindegewebige Stränge erfolgt und die Follikel mehr gleichmäßig in der Rinde verteilt. Anderseits waren nest- oder schlauchartige Gruppierungen typisch; in der peripheren Rindenschicht konnten dort Follikel beobachtet werden, deren Epithelumschluß unvollständig war oder fehlte. Derartige Follikel waren aber

Tabelle 4

Prozentuale Anteile vielschichtiger Follikel verschiedener Größenklassen in Mittelquerschnitten von Ovarien 10 Wochen alter Kontrolltiere und gestagenbehandelter Schweine

Follikelgr. / Dosis	125 µ	125-250 µ	250-375 µ	375-500 µ	500-625 µ	Gesamtzahl = 100%
Kontrolltiere						
K I	38,0	54,0	4,0	4,0	-	176
K II	43,1	37,9	12,6	3,2	3,2	95
K III	48,1	42,9	8,3	-	0,7	156
K IV	27,5	56,9	11,4	4,2	-	167
ø K	39,2	47,9	9,1	2,8	1,0	149
1 mg CAP	50,0	31,8	18,2	-	-	44
1 mg	96,0	4,0	-	-	-	76
ø 1 mg	73,0	17,9	9,1	-	-	60
10 mg CAP	96,1	3,9	-	-	-	26
10 mg	85,4	12,2	2,4	-	-	41
10 mg	79,8	19,2	-	1,0	-	94
ø 10 mg	87,1	11,7	1,2	0,5	-	54
40 mg CAP	68,8	31,2	-	-	-	45
40 mg	39,3	53,6	6,4	0,7	-	140
40 mg	59,8	28,0	10,4	0,8	0,8	132
ø 40 mg	56,0	37,6	5,6	0,5	0,3	105
10 mg NTÖ	58,4	33,8	7,7	-	-	65
10 mg	31,5	55,6	11,1	-	1,8	54
ø 10 mg	45,0	44,7	9,4	-	0,9	59

in der Minderzahl. In dem Ovar mit der nestartigen Gruppierung der Primärfollikel fielen im subepithelialen Rindenbereich auch eindeutige Proliferationsstadien der Follikelentwicklung auf: Nester und Ballen von Oozyten, wie sie in Form von "multinuclear ova" und "polyovular follicles" bei neonaten Tieren beschrieben wurden (Abb. 8a und 8b, Tafel III).

Behandlung mit 10 mg CAP

Wie aus Tabelle 4 ersichtlich, zeigten die Ovarschnitte der 3 mit 10 mg CAP behandelten Tiere im Gegensatz zu Kontrolleierstöcken das Fehlen größerer vielschichtiger Follikel über 375 µ an. Die Mehrzahl der vielschichtigen Follikel war kleiner als 125 µ. Auch bei dieser Dosisgruppe war das Größenverhältnis eindeutig zu Gunsten der kleinen vielschichtigen Follikel verschoben. Nur in einem Ovar fand sich ein einziger Tertiärfollikel (435 µ groß) mit beginnender Liquorbildung. Insgesamt war die Zahl der vielschichtigen Follikel bis zu einer Größe von 250 µ in den Mittelquerschnitten der CAP-Ovarien mit 52 geringer als bei Kontrolltieren mit 129. Die Rindenzone war bei diesen Tieren mit 330 bis 400 µ etwa gleich stark wie bei 1 mg CAP-Tieren und deutlich reduziert gegenüber Kontrolltieren mit 750 bis 830 µ.

Die Primärfollikel füllten den größten Teil der Rindenschicht aus. Sie besaßen bei zwei Tieren eine deutliche Hülle flacher oder kubischer Follikelepithelzellen. Die Anordnung der Primärfollikel war auch bei diesen Ovarien wieder unterschiedlich, den obengenannten Typen entsprechend. In dem Ovar des dritten Tieres fehlte die Epithelumkleidung um die Primärfollikel völlig oder war nur andeutungsweise vorhanden (siehe Abb. 9a). Die Eizellen in diesen Follikeln waren kleiner. Sie lagen im gesamten Rindengebiet diffus verteilt und nahmen erst markwärts an Größe zu. Aber auch von diesen unvollständigen Follikeln bildeten sich vermutlich markwärts Primärfollikel mit wohlausgebildeter Follikelepithelumkleidung, zumindest wurden an der Markgrenze normale Primärfollikel gesehen.

Unter dem Oberflächenepithel aller drei Ovarien konnten also in unterschiedlichem Ausmaße Proliferationsstadien der Follikelentwicklung gesehen werden. Es kamen sowohl "multinuclear ova" als auch "polyovular follicles" vor, wie sie in Abbildung 8 (Tafel III) dargestellt sind. Diese Bildungen waren häufiger dort zu sehen, wo die Läppchenstruktur der Follikelverteilung noch mehr erhalten war. Oogonienähnliche Zellen wurden bei allen Tieren noch gesehen. Sie lagen häufig zu zweien gruppiert, an manchen Stellen auch in Ansammlungen zu 4-7, wodurch angezeigt wurde, daß die Neubildung der Follikel fortgeführt wird. Von besonderem Interesse war jener Fall, indem vermutlich die stärkste Hemmwirkung erfolgte, und wo sich nur wenige Primärfollikel und vielschichtige Follikel herausgebildet hatten. In diesem Ovar wurde eine fast durchgehende subepitheliale "Zone" von Kernen beobachtet, die etwas größer als die Stromakerne waren (Abb. 9b). Es liegt die Vermutung nahe, daß es sich hierbei um Oogonien handelte, die durch die Gestagenwirkung bis zur 10. Woche an ihrer Weiterentwicklung gehindert wurden. Vielleicht befand sich dieses Ovar zum Zeitpunkt der Injektion auch in einem relativ unentwickelten Zustand, wie es für den Typ 2 der Follikelentwicklung beschrieben wurde (siehe S. 34).

Behandlung mit 40 mg CAP

Die Lupenbetrachtung der Ovarschnitte von 40 mg CAP-Tieren führte zu dem überraschenden Befund, daß bei den untersuchten Tieren die Entwicklung der vielschichtigen Follikel intensiver war, als bei 1- und 10 mg CAP-Tieren (Tab. 4). Nicht nur der Anteil der kleinen Formen war vermehrt, sondern vor allem der Anteil der Follikel über 250 µ, was sich in der Dickenzunahme der Rindenschicht auf etwa 550 µ bemerkbar machte. Das Zahlenverhältnis von 47,9 zu 37,6% war schon fast wie bei den Kontrolltieren gestaltet und in 2 Ovarien kamen prozentual gleichviele große Follikel vor. Nur in einem Ovar, das sich durch eine starke Gewichtshemmung auszeichnete (es wog nur 0,06 g gegenüber 0,1 g und 0,16 g) fehlten größere vielschichtige Follikel. Durch

die unterschiedliche Ausbildung der vielschichtigen Follikel waren Zahl und Verteilung der Primärfollikel ebenfalls unterschiedlich. In jenen beiden schweren Ovarien waren die Primärfollikel entweder in einzelnen Gruppen lokalisiert, oder in einer schmalen peripheren Rindenzone zusammengedrängt, wobei Läppchenstruktur häufiger vorkam. In den stärksten gehemmten Ovar waren Primärfollikel viel seltenener.

In den Ovarien aller mit 40 mg CAP behandelten Tiere ließen sich in der peripheren Rindenschicht ebenfalls Follikelneubildungsstadien ausmachen, wie sie vorstehend beschrieben und abgebildet wurden (Abb. 8a, b, Tafel III). Deren Vorkommen war jedoch unterschiedlich. In den Ovarien jener zwei Tiere mit den wohlausgebildeten Primärfollikeln kamen zwar auch jene unvollständigen Primärfollikel vor. Auffälliger war aber die Ausbildung subepithelialer Reihen von Eizellen mit länglicher Gestalt, dunkleren Kernen und einem schmalen Plasmasaum (siehe Abb. 11, Tafel IV). Diese Gebilde konnten auch sehr klein sein und oogonienähnliche Strukturen aufweisen. Sie waren nur durch die etwas größere Form der Kerne von den Stromazellen zu unterscheiden. Verschiedene Zwischenformen wiesen darauf hin, daß diese Eizellstadien sich in Follikel umbildeten. Proliferationsstadien in Form von Einestern und -ballen waren jedoch selten zu finden. Diese waren dagegen typisch für das Ovar des dritten Tieres. Im subepithelialen Bereich konnten dort noch größere Nester von Eikernen gesehen werden, die markwärts durch Oozytenballen abgelöst wurden, die sich dann schließlich in Marknähe in Primärfollikel auflösten. Denen fehlte dann aber meistens eine Follikelepithelumkleidung.

Es ist also festzustellen, daß die Effekte einer CAP-Behandlung am 10. Tag nach der Geburt noch in den Ovarien 10 Wochen alter Ferkel nachweisbar waren. Die Follikelentwicklung war bei allen Tieren gehemmt, der Anteil großer, vielschichtiger Follikel war reduziert. Diese Hemmung betraf aber 1 mg CAP-Tiere ebenso wie jene Schweine, die mit 10 und

40 mg CAP behandelt wurden. Eine Beziehung zur Dosis war daraus nicht abzuleiten. Aber auch auf die Ausbildung der Primärfollikel ließ sich die CAP-Behandlung nachweisen. Diese füllten die Rinde meist in voller Breite aus und waren in manchen Organen in Form von Ballen oder noch zusammenhängender peripherer Schichten aufzufinden. Auch hier wirkten sich individuelle Verschiedenheiten wieder stärker aus als Dosiseffekte.

Der bemerkenswerte Befund der CAP-Behandlung bestand jedoch darin, daß in allen Ovarien jene Proliferationsstadien der Follikelentwicklung nachzuweisen waren, wie sie auch in den Eierstöcken 10 Tage alter Ferkel aufgefunden wurden. Man wird daraus schließen müssen, daß die Follikelneubildung in diesen Organen weiterging. Im subepithelialen Bereich und teilweise in unmittelbarer Nähe des Oberflächenepithels lagen verschiedene oogonienähnliche Kern- und Zellformen, von denen eine Follikelneubildung ebenfalls auszugehen schien.

Um zu entscheiden, ob es sich bei diesen Veränderungen tatsächlich um echte Gestagenwirkungen handelte, wurden zwei gleichaltrige Tiere untersucht, die am 10. Tag nach der Geburt mit 10 mg NTÖ, also Gestagenen mit anderer chemischer Struktur, injiziert wurden. Es war festzustellen, daß das Verhältnis verschieden großer, vielschichtiger Follikel gegenüber Kontrolltieren zwar nicht verändert war, die absoluten Zahlen an vielschichtigen Follikel waren jedoch geringer, die Schädigung vermutlich stärker (Tab. 4). Die Zone der Primärfollikel war durchweg geschlossener, und mehr ballen- oder strangförmig aufgeteilt. Jedoch auch in diesen Ovarien ließen sich jene unterschiedlichen Stadien der Follikelbildung nachweisen. Im subepithelialen Bereich waren zahlreiche Zellen oogonienähnlicher Struktur sowie unvollständige Primärfollikel und deren Zwischenstufen auszumachen. Vereinzelt lagen Primärfollikel mit fehlender Epithelumrandung auch noch in Form von lockeren Eiballen vor.

Nach diesem Befund zu urteilen, hätten sich also Gestageninjektionen 10 Tage nach der Geburt in der Weise ausgewirkt, daß die Follikelentwicklung gehemmt wurde. Soweit individuelle Unterschiede unberücksichtigt bleiben, hatten sich in allen Fällen ohne Rücksicht auf Dosis und Hormonsubstanz Eizellen erhalten, von denen Follikelneubildungen ausgehen können. Diese Zellformen ließen sich bis auf oogonienähnliche Kerne verfolgen. Ob noch echte Oogonienteilungen vorkamen, die zu einer Neubildung und Vermehrung von Eizellen führten, ließ sich dagegen nicht beweisen.

Es wurde auch kurz versucht, die Frage nach einer unterschiedlichen Atresierate bei Kontrolltieren und gestagenbehandelten Schweinen zu prüfen. Diese Degeneration einer großen Zahl von Follikeln ist ja eine recht bekannte Erscheinung. Die eigenen Ermittlungen sind allerdings unvollkommen, da jene feinen degenerativen Umbildungen an den Eizellen und Follikeln alleine schon wegen der dafür unzureichenden Formolfixierung, nicht sicher nachweisbar waren. Auch sudangefärbte Gefrierschnitte boten selbst im UV-Licht keine bessere Erfassung atretischer Veränderungen. Es kann deshalb vorerst nur die Aussage gemacht werden, daß der Anteil an atretischen Follikeln bei den gestagenbehandelten Schweinen nicht höher aber auch nicht geringer als bei den Kontrolltieren schien. Etwa 40% aller Follikel waren bei 10 Wochen alten Schweinen, behandelt oder unbehandelt, atretisch. Diese Frage ist später noch sorgfältig zu untersuchen.

3. Die Follikelentwicklung in den Ovarien 15 Wochen alter Schweine nach postnataler CAP-Behandlung

Die bei 10 Wochen alten, unbehandelten Schweinen einsetzende Entwicklungsphase von Bläschenfollikeln hatte bei 15 Wochen alten Kontrollschweinen einen Höhepunkt erreicht, wodurch die Rindenschicht erheblich stärker ausgebildet war (Abb. 10a, Tafel IV). Sie wies in den Ova-

rien 15 Wochen alter Schweine eine Dicke von 2,4-2,5 mm auf und enthielt etwa 40-50 Bläschenfollikel, die maximale Durchmesser von 2,0-2,4 mm besaßen. Die Mehrzahl dieser Follikel war jedoch kleiner als 1,6 mm.

Wie aus Tabelle 5 zu entnehmen ist, waren in den Mittelquerschnitten von Kontrolltieren durchschnittlich 131 vielschichtige Follikel vorhanden, von denen nur 28 (20,4%) kleiner als 250 µ waren. Die mittelgroßen und großen Follikel kamen in etwa gleichen Anteilen vor und machten mit 43,9% und 35,6% den größten Anteil vielschichtiger Follikel aus.

Anteile vielschichtiger Follikel nach Gestagenbehandlungen

Für die mit 1 mg CAP-behandelten Tiere ergaben sich aus dem allgemeinen mikroskopischen Überblick über den Rindenbau der Ovarien zunächst keine markanten Unterschiede. Die zahlenmäßige Auswertung (siehe Tabelle 5) verdeutlicht jedoch, daß die absolute Zahl vielschichtiger Follikel noch niedriger als bei Kontrolltieren war. Der Anteil der kleinen Follikelformen bis zu 250 µ war höher (durchschnittlich 32,4%) und der Anteil der großen Formen ($\rangle$ 625 µ) kleiner (20,7%). Dafür wiesen die großen Bläschenfollikel bei den CAP-Tieren mit etwa 3,0 bis 3,2 mm die größeren Maximaldurchmesser auf (Abb. 10b, Tafel IV). Die Gewichtsgleichheit mit den Ovarien der Kontrolltiere (siehe Tab. 2) wurde also durch eine stärkere Vergrößerung von weniger (20,7%) Bläschenfollikeln erreicht.

Im Übersichtsbild der Ovarien der 10 mg CAP-Behandlungsgruppe fiel im Vergleich zu Kontrolltieren, die sehr schmale, nur 0,7 mm breite Rindenzone auf. Die Gesamtzahl vielschichtiger Follikel war mit durchschnittlich 167 gegenüber Kontrolltieren (rd. 131) zwar erhöht, was jedoch durch den hohen Anteil kleiner vielschichtiger Follikel bis zu einer Größe von 250 µ verursacht war (Tab. 5). Dieser Anteil betrug 70,9% und war etwa 3 bis 4 mal größer als in Kontrollovarien. Der Anteil mit-

Abb. 10 a

Abb. 10 b

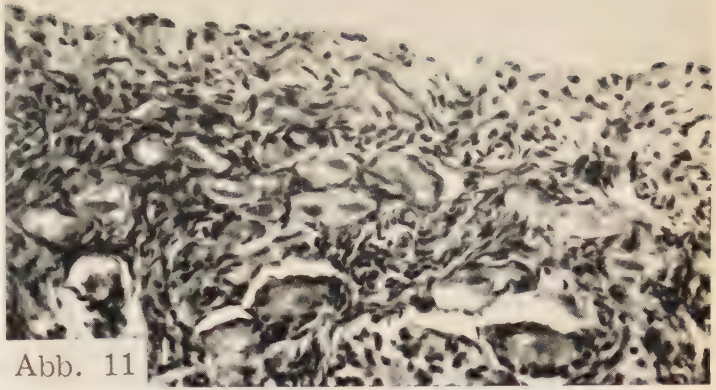


Abb. 11

Abb. 10 c

Abb. 10 d

Abb. 10: Übersichtsbilder von Ovarien 15 Wochen alter Schweine (Vergr. etwa 3 x)
a) Kontrolltier b) 1 mg CAP
c) 10 mg CAP d) 40 mg CAP

Abb. 11: „Unvollständige Primärfollikel" in der subepithelialen Rindenzone nach neonataler Gestagenbehandlung (Ovar 15 Wochen, Vergr. 300 x)

Tafel IV: Follikelentwicklung in den Ovarien 15 Wochen alter Schweine

Tabelle 5

Prozentuale Anteile vielschichtiger Follikel verschiedener Größenklassen in Mittelquerschnitten von Ovarien 15 Wochen alter Kontrolltiere und gestagenbehandelter Schweine

Follikel-gr. / Dosis	250 µ %	250-600 µ %	625 µ %	Gesamtzahl = 100%
Kontrolltiere				
K(I)	15,8	41,0	43,1	95
K(II)	20,3	47,0	32,7	138
K(III)	25,0	43,8	31,2	160
Ø K	20,4	43,91	35,6	131
1 mg CAP	35,4	43,7	21,0	96
1 mg CAP	29,4	50,0	20,5	68
1 mg CAP	32,4	46,8	20,7	82
10 mg CAP	67,4	27,5	5,0	138
10 mg CAP	74,4	23,0	2,5	197
10 mg CAP	70,9	25,2	3,7	167
40 mg CAP	43,4	53,7	2,7	145
40 mg CAP	54,1	40,1	5,7	157
40 mg CAP	47,9	47,9	4,1	146
40 mg CAP	48,4	47,2	4,2	149
3 x CAP(I)	43,9	45,5	10,6	113
3 x CAP(II)	44,4	33,3	22,2	9
10 mg NTÖ(I)	69,0	30,9	0,8	113
10 mg NTÖ(II)	88,2	11,8	-	127
10 mg NTÖ(III)	21,2	55,0	23,7	80

telgroßer Follikel zwischen 250 und 625 µ war dagegen geringer (25,2%). Große Follikel über 625 µ waren nur selten zu finden (5 = 2,5%, 7 = 5%). Auch diese wiesen mit 1,5 - 2,0 mm wiederum verhältnismäßig große Durchmesser auf (Abb. 10c).

Bei den mit 40 mg CAP-behandelten Tieren war ein ähnlicher Hemmeffekt auf die Breitenentwicklung der Rinde festzustellen, wie bei den mit 10 mg CAP-behandelten Tieren. Die Rindendicke betrug zwischen 0,7 und 1,0 mm. Auf die Follikelentwicklung ließ sich eine Hemmwirkung in der Weise nachweisen, daß der Anteil kleiner Follikel bis 250 µ mehr als doppelt so hoch war (48%) als bei den Kontrolltieren (Tab. 5). Große Follikel über 625 µ waren dagegen selten. Die wenigen Bläschenfollikel hatten durchweg verhältnismäßig große Durchmesser von 1 - 2 mm, wie es in ähnlicher Weise auch für die 10 mg CAP-Tiere beschrieben wurde (Abb.10d). Der Unterschied zur Hemmwirkung gegenüber 10 mg CAP bestand aber darin, daß der Anteil mittelgroßer Follikel nicht noch stärker reduziert, sondern deutlich höher war (47,2%).

Die Ermittlungen über die prozentualen Anteile verschiedener Grössenklassen vielschichtiger Follikel hat also gezeigt, daß innerhalb von Behandlungsgruppen die Werte weitgehend übereinstimmten. Gegenüber den Unterschieden wie sie in den Ovargewichten festgestellt wurden, war dieses Ergebnis an sich unerwartet. Bei den beiden Schweinen, die eine 3-malige CAP-Injektion erhielten, hatte sich die Behandlung in einem Fall nicht nur besonders auf das Ovargewicht (0,2 g gegen 0,7 g) ausgewirkt, sondern in dem kleineren Ovar auch die Follikelentwicklung im außergewöhnlichen Maße unterdrückt. Nur 9 vielschichtige Follikel wurden im Ovarquerschnitt gesehen, davon 2 als Bläschenfollikel, die deutliche Anzeichen der Atresie aufwiesen. Im größeren Eierstock des anderen Tieres waren die Follikelanteile etwa so wie sie bei der 40 mg-Behandlung gesehen wurden. Nur die Anzahl an Bläschenfollikel war höher.

Man muß aus diesem Einzelbefund wohl annehmen, daß es durch eine intensive Hormonbehandlung unter Umständen doch zu einer fast völligen Unterdrückung der Follikelentwicklung, zur permanenten Sterilität, kommen kann, die sich hier in einem geringen Ovargewicht anzeigte. Es ist deshalb interessant zu erfahren, ob sich die starke Gewichtshemmung bei 2 mit NTÖ-behandelten Schweinen (NTÖ I und II, Ovargewichte = 0,2 g) ebenfalls so stark hemmend auf die Follikelentwicklung auswirkte. Die histologische Untersuchung dieser beiden Ovarien mit den kleinen Gewichten führte aber zu dem Befund, daß die Anzahl vielschichtiger Follikel nicht reduziert, sondern ähnlich hoch war wie bei den Tieren der vorstehend besprochenen CAP-Behandlungsgruppen. Tabelle 5 zeigt, daß die Hemmwirkungen sich nur in dem hohen Anteil sehr kleiner Follikel bis 250 µ ausdrückte und darin, daß Bläschenfollikel praktisch fehlten. Man muß daraus schließen, daß auch eine sehr starke Wachstumshemmung des Ovars nicht unbedingt mit einer Hemmung der Follikelreifungsprozesse einhergehen muß. Das im Wachstum wenig beeinflußte Ovar (Gewicht = 1,2 g) des dritten NTÖ-Tieres (Tab. 5, NTÖ III) unterschied sich kaum noch von den Kontrolltieren. Lediglich der Anteil an Bläschenfollikeln war noch etwas geringer. Ein Hemmeffekt der postnatalen Gestagenwirkung bestand kaum noch.

Primärfollikel und deren Bildungsstadien nach Gestagenbehandlungen

In den Ovarien der Kontrolltiere lagen Primärfollikel vereinzelt oder in kleinen Gruppen nahe der Oberfläche zwischen den vielschichtigen Follikeln. In sehr geringer Anzahl wurden in der subepithelialen Zone jene primitiven Follikel mit unvollständiger oder fehlender Follikelepithelumrandung gesehen (Abb. 11, Tafel IV).

Wie bei Kontrolltieren waren in den Ovarien von 1 mg CAP-behandelten Schweinen Primärfollikel oft in gruppenartiger Lagerung an der Oberfläche, zwischen den vielschichtigen Follikeln lokalisiert. Neben den

Primärfollikeln kamen noch recht zahlreich jene "unvollständigen Primärfollikel" mit kleineren, dichten Kernen und unvollständiger oder fehlender Epithelumkleidung vor. Sie lagen diffus verteilt oder in Gruppen unter der Oberfläche. Sehr zahlreich wurden in einem Ovar jene in subepithelialen Reihen vorkommenden Eizellen länglicher Gestalt mit dunkelgefärbten kleinen Kernen ohne Cytoplasmasaum beobachtet (Abb. 9b, Tafel III). Diese kleinen Eizellen, den Oogonien oder Oozyten ähnlich, waren in den Ovarien des anderen Tieres nur vereinzelt auszumachen.

In der peripheren Rindenzone der mit 10 mg CAP-behandelten Tiere war noch eine mehr oder weniger, 90 bis 200 µ breite, Primärfollikelzone ausgebildet, die in unterschiedlichem Ausmaße durch Bläschenfollikel eingeengt wurde. Diese Primärfollikel waren durchweg mit einer deutlichen Zone sehr flacher Epithelzellen umgeben. Es wurden jedoch auch in diesen Ovarien unvollständige Primärfollikel, d.h. ohne Epithelumgrenzung gesehen. Oogonienähnliche Eiformen waren in beiden Ovarien im subepithelialen Bereich aufzufinden. Sie kamen in beiden Ovarien jedoch nur in geringer Zahl vor. Vereinzelt wurden noch kleine Nester mit Eikernen gesehen, Strukturen wie sie in den Ovarien 10 Wochen alter gestagenbehandelter Schweine als Proliferationssatadien der Follikelentwicklung angesprochen wurden.

In den Ovarquerschnitten von Schweinen, die mit 40 mg CAP behandelt waren, konnten Primärfollikel nicht mehr als geschlossene Zone beobachtet werden. Vermutlich hatte sich schon ein großer Teil in vielschichtige Follikel umgewandelt. Die Primärfollikel waren meist in ballenförmigen Gruppierungen lokalisiert, ihre gegenseitige Isolation durch Bindegewebe war aber weniger vollständig. Häufig fehlte diesen auch eine deutliche Epithelumhüllung. Außergewöhnlich groß war jedoch wieder die Zahl jener kleinen oogonienähnlichen Eizellen, wie sie in Abbildung 11 (Tafel III und auch Abb. 12 , Tafel V) abgebildet wurden. Sie lagen in unterschiedlicher Häufigkeit in einer mehr oder weniger ausgeprägten kernreichen Streifenzone im subepithelialen Bereich. Diese Zone trat stellen-

weise, d.h. bei enger Lagerung durch den höheren Kern- und Plasmaanteil der Eizellen färberisch stärker hervor, war aber gegenüber dem Oberflächenepithel immer durch eine schmale Zone vom Bindegewebe abgetrennt. Auch in diesen Ovarien konnten, nicht häufiger wie bei 10 mg CAP-Tieren, Nester proliferierender Eizellen gesehen werden.

Bei jenen beiden Tieren, die mehrmals mit CAP behandelt wurden, unterschied sich das eine Ovar in seiner Follikelentwicklung praktisch nicht von jener, wie sie für 40 mg CAP-Ovarien beschrieben wurde. In dem stark gehemmten Ovar, das kaum vielschichtige Follikel enthielt, kamen auch Primärfollikel relativ selten vor. Primärfollikel mit vollständiger Epithelumgrenzung konnte nur selten gesehen werden. Die vorherrschende Form waren jene unvollständigen Primärfollikel mit dichtem Kern und schwach gefärbten Plasmasaum. In der subepithelialen Schicht wurden oogonienähnliche Zellen unterschiedlicher Größe gesehen (Abb. 11). An einzelnen Stellen kamen auch Nester mit mehreren Eikernen vor. Alle Zellen zeigten in großem Ausmaß Zeichen der Atresie.

Die histologischen Befunde über das Vorkommen von Primärfollikeln oder ihrer Vorstufen waren in den Ovarien NTÖ-behandelter Tiere weitgehend einheitlich. Die Zahl der Primärfollikel war klein, bei vielen von ihnen fehlte die Epithelschicht. In allen Präparaten konnten in grösserer Anzahl die etwas größeren oogonienähnlichen Eizellen gesehen werden. Sie lagen häufig zu mehreren nebeneinander, zuweilen auch in Form einer "subepithelialen Keimschicht" (siehe Abb. 9b). In einem Ovar war diese Zone stark verbreitert. Proliferationsstadien konnten jedoch wieder nur selten und höchstens in Form kleiner Nester ausgemacht werden.

Die histologischen Untersuchungen der Ovarien CAP-behandelter Schweine hat also ergeben, daß auch zu diesem Zeitpunkt eine hemmende Wirkung der postnatalen Gestagenbehandlung noch nachweisbar war.

Eindeutig konnte ein Hemmeffekt auf die Follikelentwicklung nachgewiesen werden. Eine Umbildung von kleinen vielschichtigen Follikeln, die für diese Zeitphase sonst typisch ist, war meist nur unvollständig erfolgt. Dadurch war der Anteil sehr kleiner, vielschichtiger Follikel höher als in den Ovarien von Kontrolltieren. Diese Hemmung im Größenwachstum vielschichtiger Follikel schien am stärksten bei einer Dosierung von 10mg CAP. Eine Dosis von 40 mg CAP und eine Mehrfachbehandlung von CAP hatten die Follikelentwicklung zumindest nicht stärker beeinträchtigt. Nur in einem Falle hatte sich eine dreifache CAP-Injektion so stark auf die Follikelentwicklung ausgewirkt, daß man praktisch von einer Schädigung bis zur völligen Sterilität sprechen könnte, zumal auch alle Follikel deutliche Anzeichen von Atresie aufwiesen.

Die histologische Untersuchung hat außerdem gezeigt, daß in den mit 1 mg CAP-behandelten Ovarien, die vom makroskopischen her und vom Gewicht schon voll regeneriert schienen, die gestagenbedingte Hemmwirkung noch am reduzierten Anteil vielschichtiger Follikel erkannt werden konnte. Die Gestageninjektionen hatten sich in der Weise einheitlich auf die Ovarien 15 Wochen alter Schweine ausgewirkt, indem eine unterschiedliche Zahl verschieden gestalteter Eizellen und Follikelvorstufen in einer subepithelialen Zone erhalten war. Diese Eiformen hatten entweder oogonienähnliche Gestalt, einen chromatinverdichteten Kern, und kaum wahrnehmbares Plasma, oder sie waren größer und hatten dabei eine länglich eiförmige Gestalt angenommen. Ihr Kern war noch dunkel und das Plasma oftmals leicht eosinophil angefärbt. Diese Formen gingen schließlich auch in oozytenähnliche Gebilde über; ein Epithelsaum fehlt dann meistens oder war unvollständig. Ihrer Größe und Lage nach müssen diese Follikel als unentwickelte oder primitive unvollständige Primärfollikel oder als abgewandelte Oozyten angesprochen werden. Im marknahen Rindenbereich erhielten dann aber auch diese Follikel ein normales Follikelepithel und entwickelten sich zu vielschichtigen Follikeln.

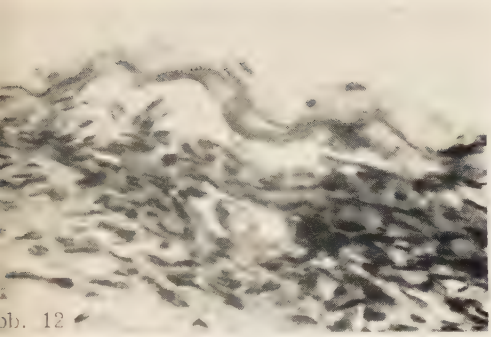
Die Häufigkeit dieser Follikelvorstufen war unterschiedlich. Sie kamen bei 40 mg CAP- und bei 10 mg NTÖ-Behandlungen vielleicht etwas häufiger vor und waren nicht selten in Art einer subepithelialen Keimzellzone lokalisiert. Es bestand jedoch niemals ein struktureller Zusammenhang zum Oberflächenepithel. Ihre Lagerung in Gruppen oder häufig auch in Paaren läßt die Möglichkeit offen, daß noch Eineubildungen erfolgten, zumal vereinzelt auch kleine Proliferationsherde gesehen wurden.

4. Die Auswirkung einer postnatalen CAP-Behandlung auf die Eifollikel im Ovar geschlechtsreifer Tiere

Die Ovarien von Schlachtschweinen im Alter von 6 - 7 Monaten unterschieden sich makroskopisch nicht mehr von den Organen wie sie bei Schweinen im Alter von 15 und 22 Wochen gefunden wurden. Auch im histologischen Übersichtsbild ließen sich jetzt keine Unterschiede zwischen diesen Altersstadien mehr feststellen. Verteilung, Häufigkeit und Größe der Bläschenfollikel waren etwa gleich. Die Primärfollikel waren entweder einzeln unter dem Oberflächenepithel gelagert oder durch die Entwicklung der Bläschenfollikel gruppenweise zusammengedrängt. Die Primärfollikel hatten meist eine sehr flache Epithelumkleidung. Schon AMMAN beschrieb ihr "schattenhaftes Aussehen". In Abweichung zu bisherigen Veröffentlichungen konnte aber bei mehreren Tieren unter dem Oberflächenepithel noch eine andere Form von Keimzellen gesehen werden, die jenen Gebilden entsprach, wie sie bei gestagenbehandelten 10 und 15 Wochen Tieren schon beschrieben wurden (Abb. 11). Ovoide Zellen mit dichtem Kern und schmalem Plasma und ohne Epithelumgrenzung. Die wenigen Präparate reichen nicht aus, um mit Sicherheit diesen Typ als andere "Ruheform" von Follikelbildungszellen anzusprechen, die mit Einsetzen der Geschlechtsreife vielleicht neu in Erscheinung treten. Zumindest wurden diese in den Ovarien 10 und 15 Wochen alter Kontrolltiere nicht in dieser Häufigkeit gesehen. In späteren Untersuchungen soll auf diese Form besonders geachtet werden.

Der Einfluß postnataler CAP-Behandlung auf die Follikelreifungsprozesse ließ sich nur an den Primärfollikeln und ihren Vorstufen nachweisen. An den wenigen Sekundärfollikeln und den zahlreichen Bläschenfollikeln konnten CAP-Wirkungen nicht mehr aufgefunden werden; die Ausbildung des Stratum granulosum oder auch der Theca-Schichten an den Bläschenfollikeln war bei behandelten und unbehandelten Tieren nicht verschieden. Neben normal gebauten Primärfollikeln kamen in den Ovarien aller gestagenbehandelter Schweine jene primitiven unvollständigen Follikel vor (Abb. 12 u. 13, Taf. V). Ihre Häufigkeit war jedoch unterschiedlich. Sie waren allerdings meist näher zum Oberflächenepithel hin gelagert. Oft wurden sie in nachbarlicher Beziehung zu einem noch einfacheren und kleinerem Eityp gesehen, der nur aus einem dichteren Kern und engem Plasmasaum bestand, wie er schon bei 15 Wochen alten CAP-behandelten Tieren beschrieben wurde. Diese Form wurde, wie eben betont, auch vereinzelt in den Ovarien von Kontrolltieren gesehen. Bei den CAP-Tieren war ihre Zahl aber erheblich größer. Diese Zellen waren manchmal streckenweise in dichteren peripheren Streifen gelagert, sodaß man von einer "Keimepithelzone" sprechen könnte. Ab und zu wurden ganz eindeutig noch Proliferationsherde gesehen, wenn auch wesentlich kleiner ausgebildet, wie sie bei 10 und 15 Wochen alten CAP-injizierten Tieren bereits beobachtet wurde. Es handelt sich hierbei um Nester von Eikernen und kleinen Ballen von Oozyten (Abb. 14 u. 15, Taf. V). Diese Bildungen sprechen dafür, daß mit großer Wahrscheinlichkeit noch Neubildungen von Follikeln nach Gestagenbehandlung stattfanden. Ein Dosiseinfluß ist nur zu vermuten. Nester und Eiballen, sowie das Vorkommen der oogonienähnlichen Eiformen schienen bei 10 mg CAP-Behandlungen höher als bei 1 mg zu sein.

Es muß aber angenommen werden, daß sich auch aus diesen unvollständigen Primärfollikeln normale Bläschenfollikel entwickeln können. So ließ sich häufig beobachten, daß sich erst beim Einwandern in die Tiefe des Rindengewebes Stromazellen an diese Follikel anlegten, wie es Taf. V,



bb. 12

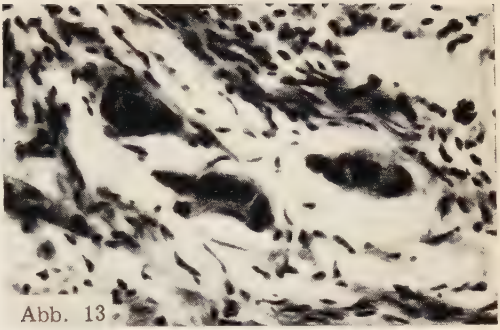
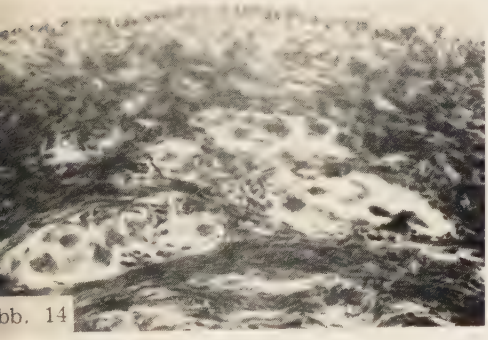


Abb. 13



bb. 14

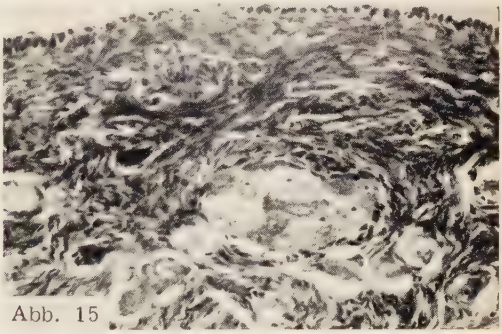


Abb. 15

sschnitte aus Rindenzonen von Schlachtschweinen (110 kg — 6,5 - 7,5 Monate alt) mit CAP - Behandg post natum

b. 12: „Unvollständiger Primärfollikel" im subepithelialen Rindenbereich mit Nucleolus und hellem Cytoplasma (Vergr. 400 x)

b. 13: „Unvollständige Primärfollikel" im tieferen Rindenbereich mit beginnender Granulosabildung (Vergr. 180 x)

b. 14 und 15: Oogoniennester und Eiballen in der peripheren Rindenzone (Vergr. 180 x und 100 x)

Tafel V: Follikelentwicklung in den Ovarien von Schlachtschweinen (110 kg)

Abb. 14 u. 15 zeigen, aus denen dann ein Kranz kubischer Follikelepithelzellen entstand, der sich vermutlich zu einem normalen Stratum granulosum weiterbildete. Daß normale Bläschenfollikel gebildet wurden, kann aus dem Auftreten von Ovulationen und Gelbkörperbildung abgeleitet werden und schließlich sind CAP-behandelte Schweine auch trächtig geworden. Durch die neonate Gestagenbehandlung wurden die Eireifungsprozesse demnach nur zeitlich verändert und modifiziert; sie wurden aber nicht so weit gestört, daß die Schweine dadurch unfruchtbar wurden.

V. Die Anwendung von Chlormadinon bei weiblichen Schlachtschweinen kurz vor Eintritt der Geschlechtsreife

Die Chlormadinonbehandlung bei Ferkeln im Alter von 10 Tagen brachte nicht das erwartete Resultat einer Pubertätsverschiebung. Es sollte deshalb nachgeprüft werden, ob eine spätere Behandlung weiblicher Mastschweine mit Chlormadinon, d.h. kurz vor Eintritt der Geschlechtsreife im Stande ist, den Eintritt der Pubertät über die Mastperiode von 110 kg hinaus zu verzögern. Von der Versuchsanordnung und von der rassischen Zusammensetzung des Tiermaterials her, handelte es sich um die gleiche Fragestellung wie in der Arbeit von RÖSTEL (1964), wo unter gleichen Bedingungen das Depotgestagen 17 - α Athinyl - 19 - Norestosteronoenanthat (NTÖ) geprüft wurde und bei einer Dosierung von 3 mg / kg Körpergewicht eindeutige Effekte auf den Eintritt der Geschlechtsreife nachgewiesen werden konnten.

Methodische Bemerkungen

Die Untersuchungen wurden im Schweinebestand des Max-Planck-Institutes für Tierzucht und Tierernährung, Betrieb Mecklenhorst, durchgeführt. Die Tiere gehörten vorwiegend der Rasse Deutsches veredeltes Landschwein (DvL) an, oder waren Kreuzungen zwischen DvL und DvL

holländ. Zuchtrichtung. Diese Schweine wurden in Gruppen von 15 bis 20 Tieren beiderlei Geschlechts gemästet. Die Tiere wurden in einem Stall des Biel´schen Bautyps gehalten; während der gesamten Mastzeit wurden an alle Gruppen Futtergemische gleichbleibender Zusammensetzung verabreicht. Die Schlachtung der Tiere erfolgte, wenn sie das Mastendgewicht von 110 kg erreicht hatten. Sie waren dann durchschnittlich 204 bis 212 Tage alt. Die Ovarien und Uteri aller Schweine wurden sofort nach der Schlachtung entnommen, gewogen, gemessen und makroskopisch beurteilt.

Hormonbehandlung

Alle weiblichen Tiere einer Gruppe wurden gleichzeitig mit CAP behandelt, wenn sie zwischen 60 - 75 kg wogen. Dabei erfolgten die Injektionen einseitig, subcutan am Ohrgrund. Das CAP stand in Konzentrationen von 1 mg / ml und 10 mg / ml zur Verfügung und wurde in unterschiedlicher Dosierung verabreicht, die in Tabelle 6 aufgeführt ist. Die Versuchsanordnung war folgende:

Tabelle 6

Behandlungsschema von Mastgruppen mit CAP

Dosierung	Zahl der Versuchsgruppen	Anzahl der weiblichen Tiere
1 mg CAP	1	7
2 mg CAP	4	24
10 mg CAP	4	28
15 mg CAP	3	20
30 mg CAP	2	18
Kontrolltiere	-	224

Ergebnisse

Die Untersuchungen über den Anteil geschlechtsreifer Kontrolltiere hat ergeben, daß Unterschiede zu den Ermittlungen von RÖSTEL (1964) bestanden, der ca. 60% geschlechtsreifer Schweine zum Zeitpunkt der Schlachtung mit 110 kg fand. Wie auf Seite 24 bereits ausgeführt, waren in den Sommermonaten (Juli bis Okt.) nur durchschnittlich 9,0% der unbehandelten Schweine geschlechtsreif geworden, in den Wintermonaten (Nov. - April) aber 55,3%. Bei der Beurteilung der Gestageneffekte mußten diese Beobachtungen berücksichtigt und die Untersuchungsergebnisse der Chlormadinonbehandlungen mit den Ermittlungen an Kontrolltieren "synchronisiert" werden. Die Tiere der Dosisgruppen 1 mg, 2 mg und 10 mg kamen in den Monaten Juli bis Oktober zur Schlachtung, während die Schweine der 15 mg und 30 mg CAP-Behandlungsgruppen in den Wintermonaten geschlachtet wurden. Eine Zusammenstellung der Versuchsergebnisse ist in Tabelle 7 niedergelegt.

Tabelle 7

Anteil geschlechtsreifer Schlachtschweine (110 kg) nach CAP-Behandlung mit 60.75 kg Körpergewicht

Dosis	Tierzahl	geschl. reife Tiere	geschl. reife Tiere in %	zeitl. entspr. geschl.-reife Kontrollt. in %
1 mg CAP	7	6	85,7	9,0
2 mg CAP	24	4	16,7	9,0
10 mg CAP	28	4	14,3	9,0
15 mg CAP	20	4	20,0	47,2
30 mg CAP	18	3	16,7	62,6

Wie man sieht, hatten von 7, mit 1 mg behandelten Schweinen 6 ovuliert, was einem Anteil von 85,7 % entspricht. Dieser Befund über den hohen Anteil geschlechtsreifer Tiere, der von dem der Kontrolltiere (8,9 %) ganz auffällig abweicht, darf trotz der kleinen Tierzahl als recht bemerkenswert angesehen werden. Die 1 mg Dosis, kurz vor Eintritt der Geschlechtsreife verabreicht, muß demnach die Ausschüttung gonadotroper Hormone nicht gehemmt, sondern eher stimuliert haben.

Bei der 2 mg CAP-Behandlung waren von 24 Tieren 4 geschlechtsreif geworden, was einem Anteil von 16,7 % entspricht. Im Vergleich zu den gleichzeitig gehaltenen Kontrolltieren lag das Verhältnis an geschlechtsreifen Tieren etwa im selben Bereich.

Es sollte dann mit einer höheren Dosierung von 1 ml (10 mg CAP) versucht werden, das Auftreten von Ovulationen bis zum Zeitpunkt der Schlachtung zu unterdrücken. Aber auch in dieser Versuchsgruppe wurde wiederum ein etwa gleich großer Anteil an Schweinen geschlechtsreif, wie er bei der 2 mg Dosierung erhalten wurde. Von 28 behandelten Schweinen wiesen 4 Gelbkörper an den Ovarien auf, was einem Prozentsatz von 14,3 % entspricht. Dabei war kein signifikanter Unterschied zu Kontrolltieren festzustellen (Tab. 7).

Um eine evtl. methodische Fehlerquelle auszuschließen, die bei der Applikation der geringen Injektionsmenge von 1 ml hätte entstehen können, wurde eine 15 mg Dosis aus 1 ml à 10 mg CAP und 5 ml à 1 mg CAP zusammengesetzt und injiziert. Bei diesen Versuchsgruppen, die hauptsächlich in den Wintermonaten zur Schlachtung kamen, waren von 20 Schweinen 4 geschlechtsreif, ein Anteil von 20% (Tab. 7). Demgegenüber hatten von vergleichbaren Kontrolltieren 47,1% Gelbkörper auf den Ovarien. Bei dieser Dosierungsgruppe war also erstmals eine Abnahme des Anteils geschlechtsreifer Tiere gegenüber Kontrolltieren zu verzeichnen.

In einer abschließenden Versuchsserie wurde diese Dosis verdoppelt, um zu erfahren, ob mit Chlormadinon nicht doch eine vollständige Pubertätsverschiebung und Ovulationsunterdrückung erreicht werden konnte. Die 30 mg CAP-Dosis wurde in je 3 ml á 10 mg an 18 Tiere appliziert. Von diesen Tieren wurden 3 geschlechtsreif, was einen Prozentsatz von 16,7% entspricht (Tab. 7). Der prozentuale Anteil geschlechtsreifer vergleichbarer Kontrolltiere betrug 62,6%. Es hat also auch die relativ hohe Dosis nicht verhindern können, daß einige Schweine auf die Gestageninjektion nicht ansprachen.

Die makroskopische Beurteilung der Geschlechtsorgane von CAP-behandelten Tieren war darauf gerichtet, ob sich an den Ovarien oder Uteri Hemm- oder Stimulationseffekte nachweisen ließen. Die Uterusgewichte waren bei den behandelten Tieren mit durchschnittlich 55,1 g kleiner als bei Kontrolltieren mit 68,2 g . Eine Stimulation des Uteruswachstums, wie es nach postnatalen Gestagenbehandlungen so deutlich auftrat, wurde bei den Spätbehandlungen also nicht beobachtet. Die durchschnittlichen Ovargewichte von nicht geschlechtsreifen CAP-Tieren und von entsprechenden Kontrolltieren waren etwa gleich, die Werte lagen zwischen 2,4 g (10 mg CAP) und 2,7 g (30 mg CAP), Kontrolltiere bei 2,6 g. In allen Gruppen gab es jedoch erhebliche individuelle Unterschiede von 1,2 - 4,5g. Die Gruppenwerte sind also gegeneinander nicht signifikant. Auch in der durchschnittlichen Follikelgröße und Anzahl waren bei Kontrolltieren und behandelten Tieren ebenfalls keine signifikanten Unterschiede feststellbar.

Die Beobachtung, daß die CAP-Ovarien kaum Abweichungen von der Norm zeigten, läßt auf eine relativ geringe Ansprechbarkeit der Ovarien auf die CAP-Behandlung schließen. So wurden bei der hier beschriebenen Versuchsordnung auch jene Veränderungen an den Follikeln vermißt, die RÖSTEL (1964) bei der NTÖ-Behandlung weiblicher Mastschweine beobachtete und wo deutliche Hemmwirkungen auftraten. Er beschrieb das Vorkommen von 5-10 mm groeßn Blutfollikeln sowie unphysiologische Ovulationen aus anomal kleinen Follikeln am "unreifen" Eierstock. Nur

bei einem geschlechtsreifen Schwein der 10 mg CAP-Gruppe wurde eine ähnliche Abweichung an den Follikeln beobachtet. Auf dem linken Ovar dieses Tieres befanden sich - neben vier ca. 8 mm großen Gelbkörpern, einige 3 - 6 mm große Follikel - ein 4 mm großer Blutfollikel und drei 17 - 22 mm große Follikelzysten. Der Uterus war wie bei gleichaltrigen geschlechtsreifen Kontrolltieren voll entwickelt.

Vielleicht ist das Vorkommen dieser großzystisch entarteten Follikel vom Physiologischen her so zu deuten, daß mit dem Abklingen der Gestagenwirkung eine gonadotrope Überschußreaktion einsetzte (Reboundphänomen). Weitere Hinweise auf Reboundvorgänge, die nicht selten mit Aberrationen in den Ovarien einhergehen, ließen sich aber bei anderen behandelten Schweinen nicht auffinden. Es ist anzunehmen, daß die Tätigkeit des Hypothalamus-Hypophysen-Gonadensystems wohl kaum stärker gestört war, oder falls eine Hemmung bestand, dann müßte diese, einschließlich der Reboundphase, bereits längere Zeit zurückgelegen haben.

Das Ergebnis dieser Versuchsserie kann also wie folgt zusammengefaßt werden: Die Anwendung von Chlormadinon in der relativ geringen Dosierung von 1 mg CAP hatte ganz eindeutig zu einer Stimulierung der Reifungsvorgänge und damit zum vorzeitigen Erreichen der Geschlechtsreife geführt. Dosierungen von 2 mg und 10 mg CAP hatten den Anteil geschlechtsreifer Tiere im Vergleich zu Kontrolltieren nicht signifikant geändert. Erst bei den höheren Dosierungen von 15 mg und 30 mg CAP war eine Verzögerung der ovariellen Reifungsprozesse und eine teilweise Unterdrückung der Ovulationen festzustellen. Eine vollständige Hemmung der Follikelreifung während der Mastperiode war jedoch auch bei diesen CAP-Dosierungen nicht eingetreten. Es bleibt weiter nachzuprüfen, ob es sich bei den geschlechtsreif gewordenen Schweinen evtl. um Tiere handelt, die auf CAP-Behandlungen nicht ansprachen. Derartige Nichtreagenten auf CAP sind auch von HÜTTENRAUCH (1966) bei Jungbullen beobachtet worden. In dieser Versuchsordnung konnte also trotz relativ

hoher Gestagendosen nicht jener Effekt einer Pubertätsverzögerung über die Mastperiode von 110 kg erreicht werden, der von RÖSTEL (1964) bei der NTÖ-Applikation an Schweinen beschrieben wurde.

in einem ergänzenden Test sollte nachgeprüft werden, ob unter Umständen durch eine zweimalige Behandlung der Schweine mit CAP ein deutlicher Hemmeffekt auf das Schweineovar ausgelöst werden konnte. Dazu wurden 12 weibliche Tiere einer Mastgruppe im Gewicht zwischen 35 und 40 kg zum ersten Male und anschließend bei einem Gewicht von 65 bis 70 kg zum zweiten Male mit je 15 mg CAP am Ohrgrund injiziert. Bei der Schlachtung wurden bei 9 dieser Tiere Gelbkörper auf den Ovarien gefunden. 75% dieser Tiere hatten mit 110 kg Körpergewicht also die Geschlechtsreife erlangt, ein Anteil, der über dem vergleichbarer Kontrolltiere von 60% lag. Durch die Doppelinjektionen sind die Ovarien in ihrer Entwicklung also nicht gehemmt, sondern eher stimuliert worden. Bei dieser Behandlungsart waren auf den Ovarien geschlechtsreifer Tiere häufiger als bisher Abweichungen im Aussehen und Größe der Follikel festzustellen. Bei einem Tier waren die Follikel beider Ovarien außerordentlich vergrößert. Auf jedem Ovar saßen (neben 3-5 ca. 10 mm großen Gelbkörpern und mehreren kleinen Bläschenfollikel) 5 zystisch entartete Follikel, die Maximaldurchmesser von fast 20 mm aufwiesen. Bei einem anderen Tier war es zur Luteinisierung aller nicht ovulierten Follikel gekommen deren maximale Durchmesser 15 mm betrugen, Eizellen wurden aber aus allen Follikeln herauspräpariert. An den Ovarien von zwei weiteren Tieren wurden mehrere etwa 5 - 7 mm große Blutfollikel beobachtet. Diese Veränderungen an den Ovarien sind wohl eindeutig als Folge gestörter Gonadotropinsekretion zu deuten (HETZEL 1940, MATSUMOTO und Mitarb. 1960, SMIDT 1961, OVERBEEK und DE VISSER 1964).

Die Ergebnisse dieses kleinen Testversuches lassen sich physiologisch noch nicht restlos deuten. Sicher ist aber, daß auch zweimalige CAP-Injektion den Eintritt der ersten Ovulation nicht hinauszögern können und sich ver-

mutlich nicht störend auf das Hypothalamus-Hypophysen-Gonadensystem auswirkten. Man wird also das Chlormadinon in seiner Anwendung als Ovulationshemmer bei jungendlichen Mastschweinen noch weiter experimentell prüfen müssen.

Von Interesse ist auch die Frage der Hormonrückstände im Schlachtkörper von gestagenbehandelten Schweinen. Eine Testuntersuchung wurde in dankenswerter Weise von Herrn Prof. Dr. H. Karg (Institut f. Tierphysiologie, Universität München, Abtlg. f. Endokrinologie) durchgeführt. Es standen Lebern von zwei 110 kg schweren Schweinen zur Verfügung, die im Gewicht von 60-70 kg ein einmaliges Depot von 50 mg CAP erhielten. Die Untersuchung erfolgte als biologischer Test mit Kaninchen, an die 100 g Lebertrockenpulver von behandelten und unbehandelten Schweinen verfüttert wurde. Nach den Testkriterien (positiver Schwellentest zwischen 5-10 mcg) konnten keine gestagenwirksamen Rückstände nachgewiesen werden.

D. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

In dieser Untersuchung wurde erstmals beim Schwein eine Depot-Form des Chlormadinons experimentell geprüft. Im Gegensatz zu den früheren Untersuchungsergebnissen mit dem NTÖ (RÖSTEL, JÖCHLE und SCHILLING 1964) haben Chlormadinongaben an Schweine im Gewicht von 60-75 kg den Eintritt der Geschlechtsreife nicht hinauszögern können. Niedrige Dosierungen (1 mg / Tier) hatten die Reifungsprozesse, mit Ovulationen und Gelbkörperbildung, sogar beschleunigt. Erst bei Dosen über 15 mg war der Anteil geschlechtsreifer Tiere gegenüber Kontrolltieren reduziert. Aber auch bei hohen Dosen kamen immer noch 17-20%

geschlechtsreife Tiere vor; eine 100 %-ige Unterdrückung von Ovulationen, wie sie mit dem NTÖ gelang, war also nicht erreicht worden. Dieser unerwartete Befund läßt sich z. Zt. noch nicht voll deuten. Dem CAP soll an sich eine sehr viel höhere gestagene Wirkung zukommen als dem NTÖ, wie KINCL (1961) am Endometrium des Kaninchenuterus feststellte. Auch bei täglicher oraler Verabreichung hat sich das Chlormadinon als ein zuverlässiger Ovulationshemmer erwiesen (ROBINSON 1966 und HANSEL 1966). Es ist nicht ausgeschlossen, die beim Schwein gefundenen abweichenden Ergebnisse in einem unzureichenden Depoteffekt zu suchen und mit unterschiedlicher Resorption der Hormonsubstanz zu erklären. Daß sich Chlormadinon beim weiblichen Schwein als weniger wirksam erweisen soll als bei Kuh und Schaf ist unwahrscheinlich. Außerdem hat immer ein Teil der Versuchstiere auf das Chlormadinon nicht reagiert. HÜTTENRAUCH (1966) fand bei CAP-behandelten Bullen ebenfalls derartige Nichtreagenten. Die Fragestellung nach einer Pubertätsverschiebung bei weiblichen Mastschweinen mit einem Depot-Chlormadinon bleibt also vorerst noch unbeantwortet und erfordert weitere experimentelle Untersuchungen.

Auch die eigentliche Fragestellung dieser Arbeit, ob es durch eine einmalige Gestagenbehandlung von neugeborenen Ferkeln möglich ist, Dauersterilität zu erzeugen oder zumindest den Eintritt der Geschlechtsreife während der Mastperiode zu verhindern, hat sich mit dem CAP nicht beantworten lassen. Das gelang selbst mit recht hohen Dosen von 40 mg / Tier nicht. Bei niedrigen Dosen und selbst bei mehrmaligen Injektionen sind die Reifungsprozesse sogar stimuliert worden. Wie sich aus den Ovarektomien ergab, bestanden aber bis zur 15. Lebenswoche intensive Wachstumshemmungen an den Eierstöcken; Bläschenfollikel hatten sich auf den kleinen Organen kaum entwickelt. Die postnatale Gestagenapplikation hatte also die Ovarentwicklung über 15 Wochen lang gehemmt. Zur 22. Lebenswoche hatten aber bereits Regenerationsvorgänge eingesetzt, die zu einer Vergrößerung der Ovarien und einer intensiven Entwicklung von Bläschenfollikeln führten. Bei NTÖ-behandelten Schweinen

war es dabei sogar zu überdurchschnittlichen Gewichtszunahmen der Ovarien gekommen, CAP-behandelte Schweine wiesen erst zum Zeitpunkt der Schlachtung höhere Ovar- und Uterusgewichte auf.

Es ist sicherlich berechtigt, diese Stimulation nach Abschluß der Hemmungsphase als Folge von Reboundwirkungen zu deuten. Stimulationswirkungen nach postnatalen Gestagenbehandlungen beobachteten übrigens auch KINCL und Mitarbeiter (1965) und SHIPLEY und MEYER (1965). Wie in dieser Untersuchung gezeigt werden konnte, waren die Reboundeffekte nur selten mit pathologischen Umbildungen an den Follikeln begleitet; die Regenerationsprozesse verliefen nach CAP-Behandlung demnach weniger pathologisch als z. B. mit dem NTÖ. Die durch postnatale CAP-Gaben erreichte Verkürzung der Pubertätszeit muß als vollwertige sexuelle Frühreife angesehen werden. Einen überzeugenden Beweis dafür liefert die Beobachtung, daß 3 mit 40 mg CAP post natum behandelte Ferkel bereits vor dem 6. Lebensmonat konzipierten. Das Auftreten von Stimulanswirkkungen und von sexueller Frühreife ist zwar den erwarteten Ergebnissen völlig entgegengesetzt; ohne Zweifel eröffnen sich aber aus diesem Befund ganz neue Aspekte einer praktischen Anwendung von Gestagenen.

Durch die CAP-Behandlung neugeborener Ferkel konnte also weder Dauersterilität noch eine Verzögerung der Geschlechtsreife erreicht werden. Auch die ergänzenden Untersuchungen mit einer neuen Fertigung des NTÖ erlaubten keine sicheren Rückschlüsse auf verzögerten Pubertätseintritt. Es ließen sich also die seinerzeit von JÖCHLE und SCHILLING (1965) erhaltenen vorläufigen Ergebnisse nicht bestätigen. Allerdings können beide Versuche nicht unbedingt miteinander verglichen werden, weil auch die Versuchsanstellung etwas verschieden war. Es ist auch möglich, daß das damals benutzte NTÖ eine etwas höhere östrogene Aktivität besaß als die jetzt benutzte Fertigung. Wir halten jedenfalls dieses interessante Problem einer dauernden oder zeitbegrenzten Ovulationshemmung für noch nicht abgeschlossen und weitere Untersuchungen sind im Gange.

Für die makroskopische Untersuchung der Ovarien während der postnatalen Entwicklung wurde festgestellt, daß das Ovarwachstum durch die neonatale CAP-Behandlung bis zur 15. Lebenswoche stark gehemmt war. Die Ausbildung von Bläschenfollikeln war unterdrückt. Dadurch ist angezeigt, daß der Ausstoß gonadotroper Hormone durch die Hypophyse in dieser Phase blockiert war, denn nach allgemeiner Ansicht ist für die Entwicklung von Bläschenfollikeln eine normale Hypophysenfunktion notwendig. Recht bemerkenswert waren aber die individuellen sehr unterschiedlichen Reaktionen. Daß unterschiedliche Ansprechbarkeit auf die Hormone oder unterschiedliche Resorption des injizierten Gestagendepots dafür verantwortlich sein können, wurde bereits erwähnt. Eine weitere mögliche Ursache der individuellen Reaktion kann aus den mikroskopischen Untersuchungen abgeleitet werden. So ließ sich zeigen, daß die Ovarien 10 Tage alter Ferkel sich in verschiedenen Stadien der Follikelentwicklung befanden. In manchen Organen waren die oogenetischen Prozesse noch in vollem Gange, in anderen schon weitgehend abgeschlossen. Diese ungleiche "Ausgangslage" in der Ovarentwicklung zum Zeitpunkt der Injektion kann die späteren Hormonwirkungen auf den Eierstock durchaus modifiziert haben.

Übrigens haben erst die mikroskopischen Untersuchungen wesentliche Hinweise über den Wirkungsmechanismus des CAP auf das präpuberale Ovar erbracht. Dadurch konnte exakt nachgewiesen werden, daß Gestageninjektionen in 10 Tage alte Ferkel die Reifungs- und Entwicklungsprozesse der Follikel bis zur 10. und 15. Woche hemmten. Während dieser Phase der blockierten Hypophysentätigkeit fanden vor allem keine oder nur sehr unvollständige Umbildungen in vielschichtige Follikel statt. Damit werden die Befunde von LOGOTHETOPOULUS et al. an Ratten grundsätzlich bestätigt und experimentell die Ansicht weiter bekräftigt, daß die Bildung kleiner Follikel weitgehend autonom verläuft. Auf die entsprechenden Arbeiten im Literaturteil wird verwiesen. Erst mit dem Wiedereinsetzen der gonadotropen Hypophysentätigkeit finden die Umbildungen zu größeren Follikeln statt.

Der bemerkenswerteste Befund der neonatalen Gestagenbehandlungen, mit CAP oder NTÖ, bestand aber darin, daß die proliferativen Prozesse der Follikelneubildung während der Hemmungsphase intensiv weitergingen. Es ist nicht zu entscheiden, ob dieser Befund vielleicht nur für das Schwein zutrifft, weil im Ovar dieser Tierart z. Zt. der Geburt noch rege oogenetische Vorgänge abliefen. Bei CAP-behandelten Tieren waren zur 10. Woche in den Ovarien Oogoniennester und Eiballen noch sehr häufig. Eine eindeutige Abhängigkeit zur Dosierung bestand nicht. In den Ovarien 15 Wochen alter Schweine waren diese Proliferationsstadien schon sehr viel seltener geworden. Überraschend war jedoch noch ihr Vorkommen in den Eierstöcken gestagenbehandelter Schlachtschweine in einem Alter von 6-7 1/2 Monaten.

Die Follikelneubildung ging dabei von Zellformen aus, die in den Ovarien von Kontrolltieren nicht oder nur selten gesehen wurden. Es handelt sich um Eizellen in Form von Oogonien oder kleineren Oozyten, die in unterschiedlicher Häufigkeit, z. T. als geschlossene Schicht, in der subepithelialen Rindenzone gefunden wurden. Diese besaßen meist einen chromophilen Kern, wenig Plasma und waren nicht von Epithelzellen umkleidet. Diese Zellen waren die Ausgangsform für neue Primärfollikel, bei denen meist ebenfalls eine Hülle von Epithelzellen fehlte oder unvollständig war. Eine Epithelzellhülle bildete sich erst bei der Einwanderung in den tieferen Rindenbereich. Aus diesen unvollständigen Primärfollikeln entwickelten sich aber vollwertige Bläschenfollikel, gegenteilige Befunde konnten nicht gemacht werden.

Es ist eingangs darauf hingewiesen worden, daß man eine postnatale Oogenese und eine Neubildung von Follikeln im Säugerovar ganz allgemein ablehnt. Durch die Gestagenbehandlungen kurz nach der Geburt sind aber proliferative Stadien der Follikelneogenese noch in Ovarien geschlechts reifer Schweine nachgewiesen worden. Die frühe Blockade der Hypophysentätigkeit, d.h. am noch nicht voll entwickelten Ovar, führte demnach

zu einer Fortdauer der Entwicklungsprozesse. Auch nach Hypophysektomien beobachtete man verschiedentlich noch intensive Teilungsvorgänge weit nach der Geburt und höhere Anteile an Eizellen und Primärfollikeln (EVANS und SWEZY 1931, PATZELT 1955 u.a.). INGRAM (1953) bestritt jedoch eine Neubildung von Eielementen und nahm an, daß die hohen Eizahlen durch eine herabgesetzte Atresierate zu erklären seien. In dieser Untersuchung haben sich keine überzeugenden Befunde für eine erhöhte Atresierate bei Hypophysenblockierung durch Gestagene erbringen lassen. Sicher ist dagegen, daß eine Neubildung von Follikeln noch bis 7 Monate nach der Geburt stattfindet.

Dieses Untersuchungsergebnis findet Unterstützung durch eine Arbeit, die LUDWIG (1965) jüngst veröffentlichte. Er beobachtete in Ovarien von Frauen, die längere Zeit mit steroiden Antikonzeptionsmitteln behandelt wurden, eine Neubildung von Eizellen aus dem Oberflächenepithel. Er glaubte, daß Östrogene, die meist mit den Präparaten kombiniert sind, das Keimepithel zur Neogenese von Oogonien stimuliert hätten. Die hier benutzten Substanzen besitzen aber keine östrogene Aktivität, so daß eine Follikelneubildung nur den Gestagenen zugeschrieben werden muß. Dieses Problem läßt sich vorerst noch nicht weiter diskutieren; es ist aber so bedeutend, daß eine intensive Bearbeitung einsetzen muß. In dieser Hinsicht gewinnen die Experimente mit Gestagenen auch eine großes theoretisches Interesse. Bei weiteren Untersuchungen über Anwendungsmöglichkeiten von Gestagenen auf dem Gebiet der tierischen Produktion sollten diese fortpflanzungstheoretischen Befunde besonders beachtet werden.

E. ZUSAMMENFASSUNG

Eine Depotform des Chlormadinons (6-Chloro-Δ6-17α-acet-oxyprogesteron = CAP) wurde weiblichen Ferkeln in Dosen von 1 - 40 mg / Tier am 10. Tag nach der Geburt injiziert. Mit dieser Behandlung konnte die Geschlechtsreife nicht verzögert und Ovulationen konnten nicht unterdrückt werden. Der Anteil geschlechtsreifer Schlachtschweine im Alter von 6 1/2-7 1/2 Monaten war vielmehr erhöht.

Bis zur 15. Lebenswoche war aber bei Dosen über 1 mg CAP das Wachstum der Ovarien stark gehemmt, Bläschenfollikel waren nur in geringer Zahl ausgebildet. Zur 22. Woche hatten aber bereits Regenerationsprozesse eingesetzt. Diese "Reboundwirkung" äußerte sich auch in höheren Gewichten von Eierstöcken und Uteri. Mit Norethisteronönanthat (NTÖ) waren die Reboundeffekte deutlicher.

Mikroskopische Untersuchungen bestätigten, daß zum Zeitpunkt der Injektion, am 10. Tag post natum, die oogenetischen Prozesse im Schweineovar noch nicht abgeschlossen waren. Zwei Typen mit unterschiedlicher Follikelentwicklung wurden beschrieben. In den Ovarien gestagenbehandelter Ferkel war die Bildung von vielschichtigen Follikeln und von Bläschenfollikeln stark gehemmt. Ein Einfluß der Dosierung ließ sich nicht beweisen.

In den Ovarien 10 und 15 Wochen alter gestagenbehandelter Schweine wurden noch Proliferationsstadien einer Ovogenese und Folliculoneogenese gesehen. Die Neubildung von Follikeln lief sogar noch in Ovarien geschlechtsreifer Schweine ab, die post natum (1 - 40 mg) CAP oder (10 mg) NTÖ erhalten hatten. Die Neubildungen gingen dabei von oogonien- oder oocytenähnlichen Eiformen aus, die im subepithelialen Rindenbereich einzeln, in Gruppen oder in Reihen gelagert waren. Dieser primitive

Follikeltyp, dem eine Hülle von Epithelzellen fehlt, muß neben Primärfollikeln als zweite "Ruheform" angesprochen werden. Auch diese "Eiformen" bildeten sich schließlich zu normalen Bläschenfollikeln um, die auch ovulierten.

Der Eintritt der Geschlechtsreife konnte auch dann nicht hinausgezögert werden, wenn das CAP an Schweinen im Gewicht von 50-70 kg verabreicht wurde. Dosen von 15 mg und 30 mg CAP / Tier setzten zwar den Anteil geschlechtsreifer Tiere herab, Ovulationen wurden aber nicht völlig blockiert. Dosen von 1 mg beschleunigten sogar den Pubertätseintritt. Eine Verzögerung der Geschlechtsreife,wie sie früher mit dem NTÖ induziert wurde, ließ sich bisher mit dem CAP noch nicht erreichen.

LITERATURVERZEICHNIS

1. AMMANN, K. (1936): Histologie des Schweine-Eierstockes unter besonderer Berücksichtigung des Ovarialzyklus. Diss. Zürich

2. AMOROSO, E.C. (1955): Endocrinology of pregnancy. Br. med. Bull. 11, 117 - 125

3. AVERY, T.L. und E.F. GRAHAM (1962): Investigations associated with the transplantation of bovine ova. 1. Synchronisation of estrus. J.Reprod.Fert. 3, 218

4. BARRACLOUGH, Ch.A. (1961): Production of anovulatory, sterile rats by single injections of testosterone propionate. Endocrinolcgy 68, 62 - 67

5. BRAMBELL, F.W.R. (1956): Ovarian Changes. In: Marshall's Physiology of Reproduction, Bd. 1. Ed. A.S. Parkes, IIIrd Ed., 397 - 542

6. BRENNAN, D.M. und R.J. KRAAY (1963): Chlormadinone acetate, a new highly active gestation-supporting agent. Acta Endocr. 44, 367 - 379

7. BURKL, W. (1955): Die Entstehung neuer Primärfollikel beim geschlechtsreifen Hund. Z. Zellforschung 41, 421 - 434

8. BURKL, W. und G. KELLNER (1954): Hypophysektomie und postnatale Oogenese bei Ratten. Acta anat. 23, 49 - 57

9. CASIDA, L.E. (1935): Prepuberal development of the pig ovary and its relation to stimulation with gonadotropic hormones. Anat. Rec. 61, 389 - 396

10. CORNER, G.W. und W.M. ALLEN (1928): Physiology of the corpus luteum. Am.J.Physiol. 88, 74 - 81

11. ECKSTEIN, P. (1962): Ovarian physiology in the non-pregnant female. In: Zuckerman: The Ovary, Vol. I. Academic Press, New York, London, 311 - 344

12. EVANS, H.M. und O. SWEZY (1931): Oogenesis and the normal follicular cycle in adult mammals. Mem.Univ.Calif. 9, 119 - 225

13. FRANCHI, L.L., A.M. MANDL und S. ZUCKERMAN (1962): The development of the ovary and the process of oogenesis. In: Zuckerman: The Ovary, Vol. I. Academic Press, New York, London, 1 - 71

14. GRAU, H. (1960): Weibliche Geschlechtsorgane. In: Krölling u. Grau Lehrbuch der Histologie und vergleichenden mikroskopischen Anatomie der Haustiere. Verlag P. Parey, Berlin und Hamburg, 354 - 367

15. HADEK, R. und R. GETTY (1959): Age-change studies of the ovary of the domesticated pig. Am. J. Vet. Res. 20, 579 - 584

16. HALLER, J. (1960): Diskussionsbemerkung zum Referat H. J. Staemmler "Der Einfluß der Nortestosteron-Ester auf das Zwischenhirn-Hypophysen-System". 6 Symp. "Endokrinologie", Kiel (1951)

17. HALLER, J. (1965): Ovulationshemmung durch Hormone. Georg Thieme - Verlag, Stuttgart

18. HAMMOND, J. und K. WODZICKI (1941): Anatomical and histological changes during the oestrus cycle in the mare. Proc. R. Soc. B 130, 1 - 23

19. HANSEL, W. M. (1964): Diskussionsbeitrag zu Ch. H. Sawyer "Controll of secretion of gonadotropins. In C. H. COLE: Gonadotropins, 160 - 170

20. HANSEL, W. M. (1966): Control of the ovarian cycle in cattle. Thirteenth Easter School: "Reproduction in the Female Mammal". University of Nottingham, School of Agriculture

21. HISAW, F. (1947): Development of the Graafian follicles and ovulation. Phys. Rev. 27, 95 - 119

22. HÜTTENRAUCH, O. E. (1966): Versuche an Jungbullen über den Einfluß von Depotgestagenen auf Sexualverhalten und Ejakulatbeschaffenheit. Diss. Hannover

23. INGRAM, D. L. (1953): The effect of hypophysectomy and the number of oocytes in the adult albino rat. J. Endocr. 9, 307 - 311

24. JACKSON, M. C. N. (1963): Oral contraception in practise. J. Reprod. Fert., Vol. 6, 153 - 173

25. JÖCHLE, W. (1964): Konzeptionsverhütende Steroide bei Haustieren. Erfahrungen und vergleichende phys. Betrachtungen. Internist. 5, 251 - 257

26. JÖCHLE, W., H. MERKT, M. RÜSSE, E. SCHILLING, D. SMIDT und ZEROBIN (1964): Manipulation of normal reproduction and disturbed fertility in domestic animale by short- and langacting noresthisterone esters. J. Endocr. 29, 1 - 2

27. JÖCHLE, W. und M. RÜSSE (1963): Über die sexuelle Ruhigstellung weiblicher Hunde und Katzen bei normalem und gestörtem Zyklusgeschehen mit einem peroral wirksamen Gestagen. Kleintier - Prax. 8, 87

28. JÖCHLE, W. Und E. SCHILLING (1965): Experience with progestagens in farm animals. J. Reprod. Fert. 10, 287 - 288

29. JUNG, P. (1937): Die Entwicklung des Schweine - Eierstocks bis zur Geburt. Diss. Zürich

30. KINCL, F. A. (1961): Progestional activity of 6 substituted 17 -acetoxyprogesterone derivates. Endokrinologie, 40, 257

31. KINCL, F. A. (1963): Notiz über den Mechanismus der Anti-ovulation mit 6 chloro -17 -Acetoxyprogesteron im Kaninchen. Endokrinologie 44, 67 - 71

32. KINCL, F. A. und R. I. DORFMAN (1963): Anti-ovulatory activity of steroids in the adult oestrous rabbit. Acta Endocr., Supplementum 73, 1 - 15

33. KINCL, F. A. und A. FOLCH PI (1963): Zit. nach KINCL, F. A. , A. FOLCH PI, M. MAQUEO, L. HERRERA LASSO, A. ORIOL und R. J. DORFMAN, 1933

34. KINCL, F. A., A. FOLCH PI, M. MAQUEO, L. HERRERA LASSO, A. ORIOL und R. I. DORFMAN (1965): Inhibition of sexual development in male and female rats treated with various steriods at the age of five days. Acta Endocr. 49, 193 - 206

35. LAMOND, D. R. (1964): Synchronisation of ovarian cycles in sheep and cattle. Anim. Breed. Abstr., Bd. 32, No. 3, 269 - 281

36. LOGOTHETOPOULOS, J. B. B. SHARMA, J. KRAICER (1961): Effects produced in rats by the administration of 6Δ-Methyl-17α-hydroxyprogesterone acetate from birth to maturity. Endocrinology 68, 417 - 430

37. LUDWIG, K. S. (1965): Zur Frage der Neubildung von Primordialfollikeln aus dem Keimepithel während der Geschlechtsreife im menschlichen Ovar. Experientia 21, 159

38. MATSUMOTO, S. X., S. ITO und S. INOUE (1960): Untersuchung der ovulationshemmenden Wirkung von 19-Norsteroiden. Geburtsh. und Frauenheilkunde 20, 250

39. Mc CORMACK, C. E. und R. K. MEYER (1965): Facilitative action of progestational compounds on ovulation in PMS-treated immature rats. Fert. and Steril. 16, 384 - 392

40. MARDEN, W.G.R. (1953): The hormon control of ovulation in the calf. J.Agr.Sci. 43, 381

41. MAULEON, P. (1961): Déroulement de l'ovogenèse comparé chez différents mammifères domestique. Congr.Anim.Reprod., II, 348 - 354

42. MERKT, H. (1965): Erfahrungen mit einem konzeptionsverhütenden Steroid in der Behandlung der Azyklie bei Großtieren. Dt.tierärztl.Wschr. 4, 76 - 80

43. NOWAKOWSKI, H. (1960): Moderne Entwicklungen auf dem Gestagengebiet. Hormone in der Veterinärmedizin. 6. Symposion d.Dt.Ges.f.Endokrinologie Kiel, 1959. Verlag Springer, Berlin - Göttingen - Heidelberg

44. PAESI, F.J.A. (1949): Hypophysectomy and oocyte numbers. Acta Endocr. Copenh. 3, 89 - 104

45. PARKES, A.S. (1926): On the occurrence of the oestrous cycle after X-ray sterilisation. 1. Irradiation of mice at three weeks old. Proc.R.Soc., B, 109, 185

46. PATZELT, V. (1955): Über das Ovarium der Karnivoren und seine Zwischenzellen. Z.mikrosk.-anat.Forsch. 61, 309 - 359

47. PFEIFFER, C.A. (1936): zit. nach SAWYER (1951)

48. PINCUS, G. (1965): The control of fertility. Academic Press, New York und London

49. ROBINSON, J.T. (1966): Control of the ovarian cycle in the sheep. Thirteenth Easter School: "Reproduction in the Female Mammal". University of Nottingham, School of Agriculture

50. RÖSTEL, W. (1964): Verzögerung der Pubertät bei weiblichen Mastschweinen mit Hilfe eines Depotgestagens und die Auswirkungen auf die Mastleistungen. Diss. Berlin

51. RÖSTEL, W. und W. JÖCHLE, E. SCHILLING (1964): Pubertätsverschiebung bei weiblichen Mastschweinen mit einem Depotgestagen. V. Intern.Kongr.f.Fortpfl.u. künstl.Besam., Trient

52. SAWYER, Ch.A. (1964): Control of secretion of gonadotropins. In: H.H. COLE: Gonadotropins, 113 - 159

53. SCHILLING, E. (1965): Effects of progestagen-treatment in the prepubertal ovary of the pig. Thirteenth Easter School: "Reproduction in the Female Mammal". University of Nottingham, School of Agriculture

54. SEIFERLE, E. (1936): Die sog. interstitiellen Zellen des Eierstockes und ihre Beziehung zu Stroma und Ovarialzyklus insbesondere beim Schwein. Z. Zellforsch. mikr. Anat., 25

55. SHIPLEY, E.G. und R.K. MEYER (1965): Effect of cortocoids and progestins on pituitary gonadotropic functions in immature rats. Abstr. Intern. Congr. on Hormonal Steroids. Milan. Exerpta Med., Intern. Congr. Series 51, 293 - 300

56. SCHUETZ, A.W. und R.K. MEYER (1963): Effect of early postnatal steroid treatment on ovarian function in prepuberal rats. Proc. Soc. exp. Biol. Med. 112, 875 - 880

57. SCHRÖDER, R. (1930): Weibliche Genitalorgane. In: von Möllendorff: Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, 71, 329 - 394, Verlag Julius Springer, Berlin

58. STANGE, H.H. und J. DRESCHER (1956): Gonadotrope Hormone und fetales Ovarium. Arch. Gynäk. 187, 693 - 699

59. SIMKINS, C.S. (1932): The development of the human ovary from birth to sexual maturity. J. Anat. 51, 465 - 493

60. SMIDT, D. (1961): Untersuchungen zur Sexualpotenz und Fruchtbarkeitsvererbung beim Schwein. Diss. Göttingen

61. STIEVE, H. (1930): Der Bau des menschlichen Eierstockes während der Entwicklungsjahre. Zentbl. Gynäk., 54

62. TAKASUGI, N. (1953): zit. nach SAWYER, 1951

63. TAKASUGI, N. und H.A. BERN (1962): zit. nach KINCLEFFAA, A. FOLCHPI, M. MAQUEO, L. HERRERA LASSO, A. ORIOL und R.J. DORFMAN, 1933

64. WALDEYER, W. (1870): Eierstock und Ei. Engelmann, Leipzig

65. WATZKA, M. (1957): Weibliche Genitalorgane: Das Ovarium. Handbuch der mikroskopischen Anatomie. Ergänzungsband zu VII. Springer-Verlag, Berlin - Göttingen - Heidelberg

66. WETLI, W. (1942): Die Entwicklung des Schweine-Eierstocks von der Geburt bis zur Geschlechtsreife. Diss. Zürich

67. ZIMBELMAN, R. G. und L.W. SMITH (1966): Control of ovulation in cattle with melegestrol acetate. J. Reprod. Fert. 11, 185 - 191

68. ZUCKERMAN, S. S. (1962): The Ovary, Vol. I, Academic Press, New York and London

Es ist mir eine angenehme Pflicht, Herrn Prof. Dr. H.J. Heidrich für die Überlassung des Themas und sein großes Interesse an meiner Arbeit herzlich zu danken.

Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. M. Witt gilt mein aufrichtiger Dank für die großzügige Förderung, wodurch die Anfertigung dieser Arbeit überhaupt erst ermöglicht wurde.

Ganz besonderen Dank schulde ich Herrn Dr. E. Schilling, Mariensee, für die Beschaffung des Untersuchungsmaterials, für die hilfbereite wissenschaftliche Anleitung im Laufe der Untersuchungen und bei der Anfertigung des Manuskriptes. Den Mitarbeiterinnen der Abt. Dr. Schilling danke ich für die hilfreiche Unterstützung bei der Anfertigung der histologischen Präparate.

Herrn Dr. W. Jöchle, Director of Veterinary Research der Syntex-Corp., Palo Alto (Calif.) gebührt ebenfalls Dank für die Bereitstellung des Chlormadinons und für wichtige allgemeine Hinweise. Das Norethisteron lieferte dankbarerweise die Firma Schering AG., Berlin.

LEBENSLAUF

Als Sohn des Fabrikdirektors Helmut Radermacher und seiner Ehefrau Hildegard, geb. Jumtow, wurde ich, Raimund Radermacher, am 1. Januar 1937 in Berlin-Schmargendorf geboren.

In Falkensee-Finkenkrug besuchte ich von 1943 bis 1946 die Volksschule. Anschließend wechselte ich in die in Berlin-West gelegene 1. Volksschule-Spandau über. 1949 wurde ich auf das Evangelische Gymnasium in Berlin-Tempelhof umgeschult, das ich nach Abschluß der mittleren Reife verließ, um in der nähergelegenen 1. O.W.Z. (Freiherr v. Stein-Schule) meine Schulbildung fortzusetzen. Nach bestandener Reifeprüfung wurde ich im Frühjahr 1958 an der Veterinärmedizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin immatrikuliert. Dort erhielt ich meine fachliche Ausbildung und bestand am 23. Dezember 1963 die tierärztliche Prüfung. Anschließend betätigte ich mich als Veterinärpraktikant und Assistent in Neustadt/Coburg und danach als Praxisvertreter in Berlin.

Im November 1964 erhielt ich die Möglichkeit, am Max-Planck-Institut für Tierzucht und Tierernährung, Mariensee, die vorliegende Arbeit anzufertigen.

Druck: Max-Planck-Gesellschaft — Dokumentationsstelle